



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

**U** LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

# Encefalite de Rasmussen

*(Rasmussen's Encephalitis)*

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Daniela de Sousa Zuzarte

**Orientador:** Professor Doutor José Pimentel

Lisboa, Hospital de Santa Maria, Clínica Universitária de Neurologia

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Ano letivo 2015/2016

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto do curso de Mestrado Integrado em Medicina, realizada sob orientação científica do Professor Doutor José Pimentel, assistente de neurologia na Clínica Universitária de Neurologia, dirigida pela Professor Doutor José Manuel Ferro.

## AGRADECIMENTOS

---

A realização desta dissertação de mestrado contou com o apoio fundamental de diversas pessoas, às quais devo um agradecimento particular.

Ao Professor Doutor José Pimentel, neurologista no Hospital Santa Maria (HSM) e assistente de neurologia na Clínica Universitária de Neurologia, pela sua orientação, disponibilidade e paciência infinitas, mesmo quando a minha motivação e empenho ficavam aquém das suas expectativas, bem como por todas as críticas, opiniões e correções que tornaram a realização deste trabalho uma experiência enriquecedora e gratificante. Agradeço-lhe ainda pelo trabalho fulcral relativamente ao exame neuropatológico do caso clínico, nomeadamente pelas imagens disponibilizadas e respetiva explicação.

À Doutora Teresa Moreno, neuropediatra no HSM, pela sua disponibilidade e imprescindível colaboração, sem a qual teria sido impossível expor o caso clínico apresentado.

Ao Doutor Alexandre Rainha Campos, neurocirurgião no HSM, pelo seu contributo relativamente ao caso clínico e ao respetivo tratamento cirúrgico, particularmente pelas imagens de neuro-imagiologia disponibilizadas e respetiva explicação.

Ao Doutor Carlos Morgado, neurorradiologista no HSM, pela concessão de imagens de ressonância magnética e respetivas legendas explicativas, que muito enriquecem o caso clínico exposto.

À Doutora Ana Rita Peralta, neurologista no HSM, diferenciada em neurofisiologia, por me facilitar o acesso ao laboratório de neurofisiologia, permitindo-me obter os relatórios dos exames realizados pelo doente.

À Doutora Ana Margarida Araújo e ao R.L.V., pelo consentimento na exposição da sua história e pela receptividade e simpatia na entrevista clínica.

A Isabel Pereira Santos, funcionária incansável da Biblioteca do Centro de Estudos Egas Moniz, que me facultou todos os artigos e publicações às quais não tinha livre acesso, indispensáveis na realização desta dissertação.

Aos meus amigos e família, pelas palavras de incentivo e apoio incondicional.

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

**BHE:** Barreira hemato-encefálica

**EEG:** Electroencefalograma

**EPC:** Epilepsia parcial contínua

**ER:** Encefalite de Rasmussen

**FAE:** Fármacos anti-epilépticos

**LCR:** Líquido céfalo-raquidiano

**PET:** Tomografia por emissão de positrões

**RM-CE:** Ressonância magnética crânio-encefálica

**SPECT:** Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

# ÍNDICE

---

<b>AGRADECIMENTOS</b>	3
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	4
<b>RESUMO</b>	6
<b>INTRODUÇÃO</b>	8
<b>ETIOLOGIA E PATOGÊNESE</b>	8
<b>APRESENTAÇÃO CLÍNICA</b>	11
<b>FORMAS ATÍPICAS E RARAS</b>	13
1. <u>Variantes etárias</u>	13
2. <u>Bilaterais</u>	13
3. <u>Persistentemente focais e prolongadas</u>	14
<b>EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO</b>	14
<b>ELETOENCEFALOGAMA</b>	14
<b>NEURO-IMAGIOLOGIA</b>	15
<b>ANÁLISES DE SANGUE E LÍQUIDO CÉFALO-RAQUIDIANO</b>	16
<b>BIÓPSIA CEREBRAL</b>	16
<b>DIAGNÓSTICO</b>	17
<b>CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO</b>	17
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b>	18
<b>TRATAMENTO</b>	19
<b>TERAPÊUTICA ANTIEPILÉTICA</b>	19
<b>TERAPÊUTICA IMUNOMODULADORA</b>	19
<b>TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA</b>	20
<b>TERAPÊUTICA CIRÚRGICA</b>	21
<b>CASO CLÍNICO</b>	26
<b>CONCLUSÃO</b>	31
<b>ANEXOS</b>	32
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	40

## RESUMO

---

A encefalite de Rasmussen (ER) é uma doença cerebral rara crónica, caracterizada por lesão inflamatória unihemisférica e consequente atrofia ipsilateral, declínio progressivo das funções motora e cognitiva e epilepsia focal refratária. A epilepsia parcial continua (EPC) é característica da doença, ocorrendo em metade dos doentes. Apesar da patogénese incerta, estudos neuropatológicos e imunológicos apoiam a existência de uma encefalite desencadeada pela resposta de células T citotóxicas a um ou mais epítomos, com a contribuição adicional de um processo autoimune. Surge geralmente na infância, com idade média de apresentação aos 6 anos, podendo, contudo, surgir na idade adulta. As crises epiléticas estão frequentemente presentes na fase inicial da doença, mas não são contínuas e, nesta fase, não existe paresia. Ao longo da progressão da doença, as crises tornam-se contínuas, com hemiparesia ipsilateral associada. A progressão dos sintomas até à deterioração neurológica significativa ocorre em meses a poucos anos. O diagnóstico de ER baseia-se ainda em critérios eletrencefalográficos – atividade de base lenta com grafo-elementos epiléticos focais unihemisféricos – e em achados da ressonância magnética crânio-encefálica – atrofia cortical focal unihemisférica e pelo menos um dos seguintes: áreas corticais e/ou subcorticais hiperintensas em T2/FLAIR; hiperintensidade em T2/FLAIR ou atrofia da cabeça do núcleo caudado ipsilateral. Histopatologicamente existe uma encefalite mediada por células T com ativação das células da microglia, astrogliose reativa e perda neuronal. O tratamento é controverso. O racional da imunoterapia atualmente realizada reside no componente imunopatogénico da ER, devendo ser instituída numa fase precoce da doença. Porém, os resultados de diversos estudos foram pouco promissores, dado que os seus efeitos na gravidade das crises e na progressão da doença foram apenas parciais e transitórios, sem alterar a história natural da doença. A opção mais eficaz continua a ser a desconexão cirúrgica do hemisfério afetado, que oferece uma elevada probabilidade de supressão total das crises, à custa da perda irreversível das funções dependentes desse hemisfério. Enquanto para uns doentes a decisão terapêutica é evidente, para outros esta pode ser um dilema, particularmente naqueles com epilepsia grave mas funções neurológicas ainda preservadas, situação que dificulta a decisão de se ou quando deve ser realizada a cirurgia.

Utilizando um caso clínico como exemplo, este trabalho pretende fazer uma revisão teórica acerca dos mecanismos fisiopatológicos, características clínicas, eletrofisiológicas e neurorradiológicas, diagnóstico e tratamento, bem como evolução pós-cirúrgica de um doente com ER.

## ABSTRACT

---

Rasmussen encephalitis (RE) is a rare chronic brain disease, characterized by unihemispheric inflammatory brain damage leading to ipsilateral atrophy, progressive impairment of motor and cognitive functions and drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia partialis continua* (EPC) is a hallmark of the disease, occurring in half of the patients. Although the pathogenesis is still uncertain, neuropathological and immunological studies support that RE is probably driven by a cytotoxic T-cell response to one or more antigenic epitopes, with potential additional contribution of an autoimmune process. It usually presents in childhood, with an average age at disease manifestation of 6 years, although it can also be seen in adulthood. Despite being frequent in the first stages of the condition, seizures are not continuous and paresis is not present. Throughout evolution, seizures usually become continuous and ipsilateral hemiparesis occurs. The progression of the symptoms to significant neurological impairment usually occurs within months to a few years. The diagnosis of RE is also based on electroencephalographic features - unilateral slowing of basal activity with several epileptic foci in one hemisphere – and head magnetic resonance imaging (MRI) findings – unihemispheric focal cortical atrophy and at least one of the following: gray or white matter signal T2/FLAIR hyperintense signal; hyperintense signal or atrophy of the ipsilateral caudate head. Histopathologically, T-cell dominated encephalitis with activated microglial cells, reactive astrogliosis and neuronal loss were found. The treatment is controversial. The immune component found in RE pathogenesis provide a rationale for the use of immunomodulatory therapies, preferably applied in the early stages of the disease. However, reported experience of various immunomodulatory treatments has been disappointing and effects on seizure severity and disease progression have been partial and transient at best, without changing the eventual outcome. Surgical disconnection of the affected hemisphere remains the most effective option, offering a very high chance of seizure freedom, however at the expense of irreversible loss of functions located in the affected hemisphere. Whereas for many patients unequivocal treatment proposals can be readily made, a dilemma may emerge in those with severe epilepsy but still preserved hemispheric function, in which decision of whether or when surgery should be undertaken is challenging.

Using a case report as an exemple, this work makes a literature review on the pathophysiological mechanisms, clinical, eletrofisiologic and neuroradiological features, diagnosis and treatment, as well as the post-operative evolution of a patients with RE.

## INTRODUÇÃO

---

A Encefalite de Rasmussen (ER) é uma doença neurológica rara,<sup>[1]</sup> de origem desconhecida,<sup>[2]</sup> caracterizada por um estado inflamatório crónico unilateral do córtex cerebral, epilepsia refratária e deterioração neurológica e cognitiva progressivas,<sup>[3]</sup> descrita pela primeira vez em 1958 por Theodore Rasmussen, no Instituto de Neurologia de Montreal, Canadá, sob a designação de *crises focais por encefalite crónica localizada*.<sup>[4][5]</sup>

## ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

---

Embora se tenha identificado um processo inflamatório crónico, a etiologia da ER ainda não é totalmente conhecida,<sup>[4]</sup> nomeadamente quanto ao seu fator desencadeante. Sobre este formulam-se várias hipóteses, tendo sido proposto por Rasmussen, na sua descrição original da doença, um evento inicial de **origem viral**.<sup>[2][5]</sup> Esta hipótese baseia-se no facto dos linfócitos T, presentes no infiltrado inflamatório cerebral destes doentes, expressarem antígenos semelhantes aos expressos<sup>[1]</sup> noutras formas conhecidas de encefalites crónicas virais.<sup>[4]</sup> Adicionalmente, existem estudos nos quais se isolou material genético de Citomegalovirus e de Virus Epstein-Barr,<sup>[1][6][7]</sup> o que torna a hipótese proposta plausível. Porém, as tentativas de identificar um agente viral foram contraditórias e inconclusivas.<sup>[8]</sup>

Evidências posteriores vieram sugerir uma **etiologia imunomediada**, tanto por fatores humorais, nomeadamente auto-anticorpos, como por imunidade celular, designadamente por células T citotóxicas.<sup>[8]</sup> A possibilidade de uma etiologia imunomediada foi apresentada em 1994,<sup>[9]</sup> após se verificar que coelhos imunizados com fragmentos recombinantes de GluR3 (recetor de glutamato) desenvolviam convulsões e alterações inflamatórias semelhantes às observadas nos doentes com ER. Posteriormente detetaram **auto-anticorpos** anti-GluR3 e observaram melhoria clínica após plasmaferese em alguns doentes, ainda que transitoriamente.<sup>[9][10]</sup> No entanto, demonstrou-se mais tarde que estes anticorpos podem ser identificados noutras formas graves de epilepsia,<sup>[4]</sup> sendo assim marcadores de epilepsias refratárias em geral;<sup>[1]</sup> por outro lado, demonstrou-se também que existem outros auto-anticorpos em circulação na



ER.<sup>[4]</sup> Apesar das incongruências entre os diversos estudos, todos eles realçam a hipótese de existir uma etiologia mediada por auto-anticorpos em circulação que atingem o encéfalo após uma disrupção da barreira hemato-encefálica (BHE), permanecendo a dúvida sobre se este será um fator primário da etiologia da ER ou um fator patogénico secundário a uma anomalia cerebral pré-existente.<sup>[4]</sup> Que anticorpos são estes e de que forma é que levam à destruição de tecido cerebral, são questões que continuam por esclarecer.<sup>[8]</sup>

Evidências recentes atribuem um papel central à imunidade mediada por células, relacionando a patogénese da doença com a ação das **células T** citotóxicas, responsáveis pela morte neuronal por apoptose.<sup>[4][11]</sup> Nas primeiras investigações histopatológicas e imunohistoquímicas realizadas, concluiu-se que a maioria das células inflamatórias presentes no tecido cerebral são linfócitos T. Adicionalmente, observou-se, com base na análise dos recetores destas células, que pertencem à mesma família. Isto sugere que há uma resposta imune local mediada por uma população restrita de linfócitos T que se expandiu a partir de um precursor comum, como resposta à exposição a um determinado antígeno, não conhecido. Sabe-se também que a lesão cerebral é mediada por células T citotóxicas granzima B positivas (protease libertada pelas células T citotóxicas ativadas em células-alvo que sofrem apoptose), que provocam apoptose neuronal.<sup>[8]</sup>

Mais tarde, surgiu uma hipótese que constitui um elo de ligação entre a hipótese dos auto-anticorpos anti-GluR3 e dos achados em relação às células T citotóxicas. Com efeito, foi relatado que a porção imunogénica da proteína GluR3 só podia ser exposta ao sistema imunitário após ser clivada pela granzima B. Porém, tendo em conta a relevância duvidosa destes auto-anticorpos na patogénese da ER, esta explicação não foi valorizada.<sup>[8]</sup>

Sugere-se que possa existir uma predisposição **genética**, com um primeiro desencadeante de origem viral, sendo a encefalite mantida por um mecanismo autoimune, próprio do indivíduo.<sup>[1][12]</sup> Juntando esta hipótese com os achados recentes acerca do papel crucial da imunidade mediada por células T na patogénese da ER, redireciona-se o estudo etiológico para o potencial papel de antígenos virais como evento inicial do complexo mecanismo patogénico desta doença. Estudos nesta área sugerem que as células T citotóxicas podem atuar diretamente contra um antígeno viral expresso tanto pelos neurónios como pelos astrócitos, provocando a destruição de ambos os tipos celulares.<sup>[4][11]</sup> Seja o fator desencadeante viral ou não, o tipo de destruição cerebral observado é compatível com um processo imunomediado, dado que

uma encefalite estritamente viral não se coaduna com o padrão heterogêneo e multifocal da ER.<sup>[13]</sup> Tem sido reportada a associação de ER com doenças autoimunes, tais como vasculites, esclerodermia e colite ulcerosa, tanto como comorbilidade do doente, como em familiares.<sup>[14][15]</sup> Esta associação apoia a hipótese de uma etiologia imunomediada associada a predisposição genética, apesar do mecanismo ser ainda desconhecido.<sup>[4]</sup>

Coloca-se também a hipótese de existir uma disfunção cerebral não-inflamatória, isto é, uma **lesão focal** pré-existente, que gera uma resposta inflamatória local, posteriormente generalizada a todo o hemisfério.<sup>[2]</sup> Independentemente do tipo de imunidade envolvida na patogênese da ER, as células imunitárias efetoras ou anticorpos têm origem na circulação sanguínea. Dado que a ER afeta o tecido cerebral unilateralmente, deve existir um fator adicional que determine esta unilateralidade. Coloca-se a hipótese, não confirmada, da pré-existência de uma epilepsia focal, uma vez que a atividade epileptogênica é capaz de danificar a BHE,<sup>[8]</sup> que se torna permeável à passagem de componentes potencialmente imunogênicos ou inflamatórios presentes em circulação.<sup>[4]</sup> Estes componentes lesam as células neuronais, aumentando a atividade epilética, que por sua vez é um fator disruptor da BHE, gerando-se um ciclo vicioso. De acordo com esta hipótese, as convulsões não só geram um defeito funcional, como têm um papel permissivo na lesão e atrofia cerebral imunomediada, alargando o conceito da ER como uma encefalopatia epileptogênica.<sup>[8]</sup> No entanto, não existe evidência de alterações neuronais citopáticas atribuíveis à atividade epilética nas fases inflamatórias iniciais da doença, sendo pouco plausível que este seja um fator primário da cascata inflamatória. Essas alterações são observadas em estádios mais avançados de lesão cortical, sugerindo que a excitotoxicidade é uma alteração secundária à lesão imunomediada previamente estabelecida.<sup>[13]</sup>

Apesar de todas as hipóteses formuladas, a patogênese da ER carece ainda de provas conclusivas, requerendo investigações adicionais, particularmente quanto ao fator desencadeante; não obstante, o racional da imunoterapia atualmente realizada reside nos dados imunopatogênicos descritos.<sup>[4][13]</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

---

A ER manifesta-se tipicamente na infância ou no início da adolescência, sendo a idade média de apresentação aos 6 anos de idade.<sup>[4]</sup> A sua apresentação clínica é assenta em dois aspetos: **(1)** epilepsia, geralmente caracterizada por crises motoras parciais simples, refratárias aos fármacos anti-epilépticos (FAEs), e **(2)** deterioração das funções neurológicas dependentes do hemisfério afetado.<sup>[2]</sup> Geralmente o início da doença é marcado pelas crises epiléticas, podendo raramente ser precedidas por uma hemiparesia lentamente progressiva,<sup>[4]</sup> tendo as crises um início mais tardio no curso da doença ou estando mesmo ausentes.<sup>[8]</sup>

As **crises epiléticas** podem apresentar diferentes semiologias, quer entre indivíduos, quer com a evolução da doença do próprio indivíduo, representando a progressão das zonas epileptogénicas pelo hemisfério afetado. O tipo de crise também é variável: as mais comuns são as simples motoras, com ou sem generalização secundária, as parciais complexas, e, por fim, as somatosensoriais.<sup>[8]</sup>

A epilepsia parcial continua (EPC) é reportada em cerca de metade dos casos,<sup>[8]</sup> caracterizando-se por contrações musculares clónicas regulares ou irregulares que afetam um hemicorpo (tipicamente as extremidades distais ou a face), ocorrendo durante pelo menos 1 hora e com intervalos não superiores a 10 segundos,<sup>[2]</sup> particularmente refratárias aos FAEs.<sup>[8]</sup>

Podemos distinguir **dois subtipos** de ER, consoante as áreas cerebrais afetadas, com manifestações clínicas distintas:<sup>[1]</sup>

1. O predominante, que afeta o **córtex** de um hemisfério cerebral, manifesta-se com crises epiléticas focais motoras (passíveis de generalizar), tipicamente unilaterais, e crises mioclónicas.<sup>[1]</sup> Dentro deste subtipo, têm sido evidenciados dois padrões diferentes de apresentação da doença: o fenótipo caracterizado por epilepsia motora focal; e o fenótipo mioclónico, dominado por mioclonias corticais focais. A progressão dos défices neurológicos e da atrofia tecidular cerebral é mais grave e precoce no primeiro.<sup>[4]</sup>

2. O menos comum, com afeção primária dos **gânglios da base** (núcleos lentiforme e caudado), apresentando-se com movimentos paroxísticos anormais precoces, tais como hemidistonias e hemiatetose.<sup>[1]</sup>

A afeção tardia dos gânglios da base ocorre quase invariavelmente no curso do subtipo predominante, sendo a atrofia do núcleo caudado o achado mais consistente. Como tal, existe geralmente um certo grau de distonia ou coreoatetose, ainda que se manifeste tardiamente e seja frequentemente negligenciado.<sup>[4]</sup>

A ER é inexoravelmente progressiva, sendo a sua história natural resumida em **três estádios**, segundo o Instituto de Neurologia de Montreal, Canadá:<sup>[4]</sup>

**i. Fase prodrômica:** período compreendido entre a primeira crise epilética e o início do estádio 2,<sup>[2]</sup> que pode durar entre vários meses a 8 anos<sup>[4]</sup> (duração média de 7.1 meses), sendo mais longa nos doentes adolescentes/adultos do que nas crianças.<sup>[2]</sup> Durante esta fase, as crises ocorrem com pouca frequência<sup>[4]</sup> e, raramente, pode existir um défice motor ligeiro.<sup>[3]</sup>

**ii. Fase aguda:** com um rápido aumento da frequência das crises (mais de 10 crises motoras parciais simples por dia, na maioria dos doentes sob a forma de EPC ou estado epilético), com concomitante desenvolvimento ou agravamento da hemiparésia, até à completa deterioração neurológica<sup>[2]</sup> – défice motor, défice de campo visual, deterioração cognitiva e afasia (se afetar o hemisfério dominante).<sup>[8]</sup> Numa proporção significativa dos casos ocorre próxima do início da doença,<sup>[4]</sup> sendo a manifestação clínica inicial em um terço dos casos.<sup>[8]</sup> Tem uma duração média de 8 meses. É durante esta fase que ocorre a maior perda de volume do hemisfério afetado registada na RMN.<sup>[2]</sup>

**iii. Fase residual:** estado relativamente estável da doença,<sup>[2]</sup> com défices cognitivos e motores graves, permanentes, e persistência da epilepsia refratária,<sup>[3]</sup> mas com diminuição da frequência das crises.<sup>[2]</sup>

Em doentes não tratados, **os défices neurológicos** (motor, sensitivo e visual) desenvolvem-se invariavelmente com a evolução da doença,<sup>[4]</sup> estabelecendo-se em menos de 1 ano após o início dos sintomas.<sup>[3]</sup> O défice motor constituiu o marcador mais útil na monitorização clínica da progressão da doença, dado ser um achado consistente e que permite uma avaliação quantitativa.<sup>[8]</sup> Inicialmente é transitório e pós-ictal, tornando-se progressivamente mais grave com o aumento da atividade convulsiva. Com a progressão da doença, estabiliza, tornando-se permanente.<sup>[4]</sup>

As alterações do comportamento (irritabilidade, labilidade emocional ou hiperactividade) precedem muitas vezes os primeiros sinais de declínio mental

constituídos por distúrbios da memória, da atenção e dificuldade na aprendizagem.<sup>[4]</sup> Esta deterioração das funções superiores é explicada pela grande perda neuronal secundária às crises epiléticas frequentes.<sup>[1]</sup> Além da avaliação motora, deve ser também realizada a avaliação periódica da função neurocognitiva.<sup>[8]</sup>

## FORMAS ATÍPICAS E RARAS

### 1. Variantes etárias

A ER manifesta-se tipicamente na infância, no entanto têm sido reportadas variantes etárias precoces e tardias com diferentes padrões de doença.<sup>[4]</sup>

Início na primeira infância: o aparecimento de ER antes dos 2 anos de idade é raro. Nos poucos casos relatados, a doença teve uma progressão maligna, com envolvimento bilateral, rapidamente fatal.

Início na adolescência/idade adulta: representa cerca de 10% dos doentes.<sup>[3]</sup> Tem um início mais insidioso, uma progressão mais prolongada e menos agressiva, com uma fase prodrômica longa e relativamente inespecífica.<sup>[2]</sup> Os deficits neurológicos permanentes são menos graves,<sup>[3]</sup> concordante com o menor grau de hemiatrofia cerebral.<sup>[8]</sup> A semiologia pode ser mais característica de uma epilepsia do lobo temporal/occipital.<sup>[3]</sup> Não obstante, pode ter uma evolução tão grave como a ER típica.<sup>[4]</sup>

Regra geral, quanto mais precoce é o início da doença, mais grave é a deterioração funcional. Sugere-se que o fator desencadeante da resposta inflamatória cerebral produza uma resposta mais exacerbada quanto mais jovem é o doente, possivelmente dada a relativa imaturidade do sistema nervoso central e/ou a sua incapacidade de modular a resposta inflamatória.<sup>[13]</sup>

### 2. ER bilateral

A lesão cerebral na ER é tipicamente unilateral, sendo uma característica distintiva no seu diagnóstico. O envolvimento secundário do hemisfério contralateral pode ser observado na doença prolongada, consistindo no aparecimento de anomalias eletroencefalográficas epiléticas intercríticas, presumivelmente por um mecanismo de epileptogénese secundário, e atrofia moderada do hemisfério contralateral, resultado da degeneração Walleriana das fibras comissurais.<sup>[4]</sup> No entanto, tal não é considerado uma

verdadeira ER bilateral.<sup>[8]</sup> A ER com envolvimento primário do hemisfério contralateral, com lesões inflamatórias histopatologicamente comprovadas, é extremamente rara; surge na ER de aparecimento precoce (os casos registados, em crianças com menos de 13 meses),<sup>[8]</sup> sob a forma de uma encefalopatia epilética, com sintomas e achados neuro-imagiológicos que apontam para uma lesão cerebral bilateral logo nos primeiros meses de doença.<sup>[4]</sup> Dos 200 a 300 casos de ER publicados, apenas 2 têm evidência histopatológica comprovada de ER bilateral, não existindo qualquer caso reportado de envolvimento contralateral após hemisferectomia ou hemisferotomia.<sup>[3]</sup>

### 3. ER persistentemente focal e prolongada

Foram reportados casos de uma forma moderada, não-progressiva, de ER. Estes doentes, frequentemente adolescentes ou adultos, não desenvolveram défices motores graves e as crises mantêm uma origem unifocal, apesar da evidência histopatológica de encefalite crónica. O curso clínico relativamente benigno é concordante com a progressão lenta da lesão cerebral, que pode permanecer focal ou envolver uma área cerebral restrita.<sup>[4]</sup>

## **EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO**

---

### **ELETROENCEFALOGRAMA (EEG)**

Não existem alterações específicas no EEG que distingam a ER de outras causas de epilepsia focal.<sup>[3]</sup> Todavia, o EEG contribui para o diagnóstico de ER numa fase precoce da doença, dado que apresenta alterações típicas nos primeiros 4 meses após o início dos sintomas.<sup>[8]</sup> Estas alterações limitam-se ao hemisfério afetado e consistem em: atividade de base lenta, grafo-elementos epiléticos focais, evidência de anomalias multifocais críticas e intercríticas, e a existência de crises subclínicas. Com a progressão da doença, a atividade epilética aumenta e propaga-se, envolvendo também o hemisfério não afetado. Todavia, a origem das crises permanece claramente unilateral. A existência de crises com origem no hemisfério contralateral numa fase precoce da doença deve fazer questionar o diagnóstico de ER,<sup>[4]</sup> dado que a doença bilateral é extremamente rara.<sup>[3]</sup>

## NEURO-IMAGIOLOGIA

A ressonância magnética (RM) cerebral constitui o alicerce neuro-imagiológico do diagnóstico e do seguimento da doença,<sup>[3]</sup> dado ser aquela que nos fornece mais informação.<sup>[1]</sup> Nos primeiros 4 meses, a maioria dos doentes já apresenta alterações típicas que fazem suspeitar de ER. Podemos, assim, observar:<sup>[4]</sup>

- a. Alargamento ventricular unilateral;
- b. Regiões corticais e/ou subcorticais hiperintensas em T2/FLAIR, correspondentes a lesões inflamatórias, com envolvimento preferencial da região perissilviana e periinsular;<sup>[2][3]</sup>
- c. Hiperintensidade em T2/FLAIR ou atrofia da cabeça do núcleo caudado ipsilateral;<sup>[4]</sup>
- d. Atrofia cortical focal moderada, com envolvimento preferencial da região fronto-insular/perissilviana, sendo o córtex occipital o menos afectado.<sup>[3][4]</sup>

RM seriadas mostraram que as lesões inflamatórias têm um início monofocal<sup>[2]</sup> – correspondem às áreas hiperintensas<sup>[8]</sup> -, sendo a lesão inicial geralmente compreendida entre a área rolândica e a área temporo-medial (hipocampo, insula, uncus e região perissilviana). A inflamação propaga-se pelo hemisfério ipsilateral, existindo um edema transitório antes do início do processo atrofico. No estadio final da doença, a RM evidencia atrofia hemisférica sem alterações de sinal.<sup>[2]</sup> Pode haver atrofia evidente do hemisfério contralateral resultante da degeneração das fibras comissurais.<sup>[3]</sup>

A RM permite também uma avaliação quantitativa da deterioração cerebral, através do ratio hemisférico (relaciona o volume do hemisfério afectado com o volume do hemisfério não afectado). Verificou-se, através deste ratio, que a maioria da atrofia cerebral ocorre nos primeiros 12 meses após o início da fase aguda da doença.<sup>[8][16]</sup>

Também podem ser úteis a tomografia por emissão de positrões (PET), a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a espectroscopia por RM.<sup>[1]</sup> Na primeira podemos constatar, mesmo em fases precoces da doença em que a atrofia ainda não é evidente,<sup>[3]</sup> áreas hipometabólicas; a segunda permite visualizar áreas de hipoperfusão hemisférica inter-crisis e hiperperfusão multifocal durante as crises;<sup>[4]</sup> na última, alterações nos padrões dos marcadores de inflamação cerebral,<sup>[1]</sup> com redução unilateral de N-acetilaspártato e aumento de lactato e colina. Os resultados destes exames são fortemente afectados pela atividade epilética e não esclarecem qual a

natureza inflamatória da doença. Desta forma, são sobretudo utilizados para confirmar a unilateralidade da lesão cerebral.<sup>[4]</sup>

## **ANÁLISES DE SANGUE E LÍQUIDO CÉFALO-RAQUIDIANO (LCR)**

Geralmente não dão informação adicional relevante, mas devem ser realizados para excluir infecções do SNC ou outros diagnósticos diferenciais. Em metade dos doentes são detetadas bandas oligoclonais no LCR; a presença de anticorpos anti-GluR3 não é considerada específica para o diagnóstico, uma vez que não faz a distinção entre ER e outras epilepsias. A presença de outros anticorpos não é também marcador de ER uma vez que são achados inconsistentes.<sup>[4]</sup>

## **BIÓPSIA CEREBRAL**

É a única prova definitiva, mas a sua realização não é recomendada,<sup>[1]</sup> dado que existem outros critérios baseados em métodos não invasivos suficientes para o diagnóstico.<sup>[8]</sup> Quando é necessária uma análise histopatológica para confirmar o diagnóstico, deve ser biopsada uma área com sinal hiperintenso em T2/FLAIR,<sup>[4]</sup> uma vez que essas áreas representam lesões inflamatórias.<sup>[8]</sup> A amostra deve incluir meninges, substância branca e substância cinzenta, de forma a demonstrar a distribuição multifocal da encefalite<sup>[4]</sup> e a evitar falsos negativos.<sup>[8]</sup>

O exame neuropatológico revela uma encefalite mediada por células T, com ativação das células da microglia e nódulos microgliais, e astrogliose reativa.<sup>[4]</sup> A maioria das células T presentes no infiltrado inflamatório são células CD8 positivas<sup>[3][17]</sup> e parte dessas contem grânulos granzima B positivos,<sup>[4]</sup> compatível com um imunofenótipo de células T citotóxicas.<sup>[17]</sup> Estes achados apresentam uma distribuição heterogénea, podendo coexistir na mesma biópsia segmentos de córtex normal, focos de infiltrado inflamatórios com ou sem lesão neuronal, e áreas de extensa destruição cortical, alterações que constituem um *continuum* na patogénese da doença. Estas alterações distribuem-se por diferentes áreas anatómicas do parênquima cerebral, sendo possível detetar diferentes estádios histopatológicos da doença tanto entre diferentes lobos como dentro na mesma circunvolução, o que apoia a natureza progressiva e multifocal da encefalite (e não centrífuga, como foi inicialmente proposto).<sup>[13][17]</sup> Estas alterações estendem-se também à substância branca, sugerindo que a resposta imunológica não se limita ao córtex cerebral.<sup>[13]</sup>



## DIAGNÓSTICO

---

O **diagnóstico** da ER baseia-se numa clínica compatível, no EEG, na RM e, em casos selecionados, na biopsia cerebral<sup>[1]</sup> que, juntos, sugerem uma doença cerebral lateralizada progressiva<sup>[4]</sup>, e na exclusão de outros diagnósticos.<sup>[1]</sup> Pode ser particularmente difícil ter presente o diagnóstico de ER, especialmente antes da fase aguda da doença e das alterações imagiológicas.<sup>[4]</sup> Porém, o diagnóstico precoce é crucial para atrasar a progressão da doença, pelo que os critérios de diagnóstico devem permitir a deteção da doença em qualquer fase da mesma.<sup>[8]</sup>

Os critérios atualmente utilizados têm três objectivos:<sup>[8]</sup>

1. Permitir o diagnóstico em qualquer fase da doença;
2. Permitir um diagnóstico precoce e, assim, uma intervenção terapêutica precoce;
3. Limitar a biópsia cerebral a casos em que o diagnóstico não é claro com outros meios de diagnóstico.

### CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO – abordagem dos dois passos:

---

A ER pode ser diagnosticada na presença dos três critérios da Parte A ou dois da Parte B. Primeiro passo: verificar se o doente apresenta as três características da Parte A, que engloba componentes muito característicos das fases precoces da doença. Segundo passo: se o doente não preencher as características da parte A, verificar a B. Esta tem em conta a natureza progressiva da ER, pressupondo duas avaliações clínicas e imagiológicas sequenciais ou histopatologia compatível.

#### Parte A

1. Clínica: Crises focais (com ou sem EPC) e défices corticais unilaterais
2. EEG: Lentificação unihemisférica, com ou sem atividade epileptiforme e origem unilateral das crises
3. RM: Atrofia cortical focal unihemisférica e, pelo menos, um dos seguintes:
  - Substância branca ou cinzenta hiperintensa em T2/FLAIR
  - Cabeça do núcleo caudado ipsilateral hiperintensa ou com atrofia

**Parte B**

1. Clínica: EPC ou défices corticais unilaterais progressivos
2. RM: Atrofia unihemisférica cortical focal progressiva
3. Histopatologia: Encefalite mediada por células T com ativação das células da microglia (formando, tipicamente mas não necessariamente, nódulos) e astrogliose reativa.

Nota: se não for realizada biópsia, deve realizar-se RM com administração de gadolínio e TC de crânio, que devem documentar a ausência de realce com gadolínio e de calcificações, de forma a excluir o diagnóstico de vasculite unihemisférica.

---

Bien CG et al., *Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement*. Brain, 2005

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

---

A marcha diagnóstica deve considerar:<sup>[8]</sup>

1. Outras patologias que também cursam com lesão cerebral unilateral;
2. Outras causas de EPC;
3. Outras doenças inflamatórias ou infecciosas que possam mimetizar a ER.

O diagnóstico diferencial mais comum é com epilepsia secundária a displasia cerebral.<sup>[4]</sup> Nestes casos, a RM pode ser enganadora, dado que as alterações de sinal da substância branca associadas à displasia cortical podem ser confundidas com as alterações inflamatórias iniciais da ER. Todavia, naquela não há destruição progressiva de parênquima cerebral e a RM de seguimento irá confirmar a estabilidade da doença.

O diagnóstico diferencial deve também incluir as encefalites autoimunes, até pelo facto de serem tratáveis. O início explosivo de crises, com declínio neuropsiquiátrico e com anomalias focais na RM podem mimetizar as características clínicas e imagiológicas de ER, levando erradamente ao seu diagnóstico.<sup>[4]</sup>

Por fim, podemos encontrar doentes com EPC em que não é possível fazer um diagnóstico preciso e em que o curso da doença não é compatível com ER uma vez não se registar perda tecidual. Por outro lado, esta perda de tecido é muitas vezes mascarada nos doentes que fazem tratamento imunomodulador, podendo ser um fator confundente.<sup>[4]</sup>

## TRATAMENTO

---

A ER é uma doença inflamatória, provavelmente imunomediada, com um curso progressivo, caracterizado por epilepsia grave e agravamento gradual dos défices neurológicos.<sup>[4]</sup> Desta forma, o tratamento deve visar tanto os sintomas<sup>[4]</sup> – reduzir a gravidade e frequência das crises – como a inflamação subjacente, de forma a melhorar o prognóstico a longo-prazo,<sup>[3]</sup> nomeadamente os défices neurológicos progressivos.<sup>[8]</sup> Dado que a gravidade dos sintomas é variável consoante os doentes e a fase da doença, a estratégia terapêutica deve ser adaptada às necessidades de cada caso.<sup>[4]</sup>

### TERAPÊUTICA ANTIEPILÉTICA

Pode ser difícil o controlo das crises com FAEs<sup>[1]</sup>, principalmente quando a ER se manifesta sob a forma de EPC;<sup>[3]</sup> para as outras formas de epilepsia o seu efeito é menos limitado.<sup>[4]</sup> O objetivo da sua utilização, apesar de ineficazes na eliminação das crises,<sup>[3]</sup> é a supressão das mais incapacitantes. Dado que nenhum regime terapêutico se mostrou superior a outro, o tratamento deve ser escolhido de acordo com a eficácia e tolerância de cada doente, evitando a politerapia e privilegiando a dose mínima eficaz.<sup>[4]</sup> Caso o doente esteja a receber concomitantemente imunoterapia, deve optar-se por FAEs que não sejam indutores ou inibidores enzimáticos.<sup>[18]</sup>

Nos casos de EPC localizada, a injeção de toxina botulínica tem sido eficaz.<sup>[18]</sup>

### TERAPÊUTICA IMUNOMODULADORA

É utilizada como tratamento a curto prazo de alta intensidade, para controlo das convulsões, e como tratamento a longo prazo, para prevenir a lesão cerebral imunomediada. A terapêutica deve ser iniciada numa fase o mais precoce possível da doença, dado que na fase residual a lesão cerebral já está estabelecida, perdendo muita da sua eficácia. Na maioria dos doentes, este tratamento médico tem apenas um efeito parcial e transitório, facto que pode adiar a indicação cirúrgica, discutindo-se se tal será benéfico ou prejudicial para o doente, uma vez que o afasta da janela temporal e etária associada a melhores resultados pós-cirúrgicos.<sup>[4][19]</sup>

Os corticoesteróides são os fármacos mais utilizados e, provavelmente, os mais eficazes, tanto no controlo das crises, como no atraso da progressão dos défices motores

e cognitivos, ainda que transitoriamente.<sup>[4][20]</sup> Estudos reportam que a terapêutica regular a longo prazo constitui a imunoterapia com maior taxa de resposta na diminuição da frequência das crises, particularmente na fase aguda da doença, sem obter, porém, controlo total das crises. *Bólus* de metilprednisolona, em dose elevada, são úteis no caso de estado de mal epilético e na diminuição da intensidade da EPC.<sup>[8][20]</sup> A duração desta terapêutica deve ter em conta a eficácia *versus* os efeitos adversos inerentes à imunossupressão associada à corticoterapia a longo prazo, que resulta em hospitalizações frequentes com o consequente absentismo escolar e diminuição da qualidade de vida. Atualmente recomenda-se a sua instituição precoce, ainda antes dos défices corticais unilaterais, sugerindo-se um período mínimo de 12 meses numa situação clínica estável.<sup>[18][20]</sup>

A imunoglobulina intravenosa (IGIV), como tratamento regular a longo prazo, parece ser uma estratégia pouco eficaz, com resultados fracos no controlo das crises e no atraso do declínio funcional. Porém, esta terapêutica pode ser equacionada na variante de início na idade adulta, na qual os resultados foram mais favoráveis.<sup>[20]</sup>

A plasmaferese ou a imunoabsorção são utilizadas com o objetivo de remover os anticorpos em circulação. Pode ter um efeito considerável na prevenção do estado de mal epilético e na deterioração neurológica, mas subsistem dúvidas quanto à eficácia a longo prazo. Nas crianças, este tratamento deve ser reservado para as fases de deterioração aguda, ou para avaliar as funções motora e mental residuais antes da cirurgia.<sup>[4]</sup>

Até à data, nenhuma destas abordagens mostrou ser igual ou superior à cirurgia na modificação da história natural da doença.<sup>[8]</sup>

## TERAPÊUTICA IMUNOSSUPRESSORA

O tacrolimus (fármaco inibidor das células T) tem sido utilizado baseado na evidência crescente do papel da granzima B na citotoxicidade mediada por células T. Tem um efeito moderado na diminuição da frequência das crises, com resultados bastante promissores no atraso da hemiatrofia cerebral e consequente deterioração motora e cognitiva.<sup>[4][20]</sup> Recomenda-se a instituição deste tratamento após os 12 meses de corticoterapia regular, se houver controlo mantido das crises.<sup>[20]</sup>

O rituximab (anticorpo monoclonal que se liga à superfície da glicoproteína CD20, marcando as células B para apoptose) mostrou grande eficácia na atividade

epilética de um doente de 20 anos previamente tratado com esteróides, imunoglobulina iv, tacrolimus e imunoabsorção. O racional de usar um fármaco dirigido às células B é suprimir o papel das células B na ativação das células T. Adicionalmente, controla a imunidade humoral que parece ter também um papel na fisiopatologia da ER.<sup>[4]</sup>

A ciclofosfamida e a azatioprina apresentaram resultados pouco conclusivos.<sup>[4]</sup>

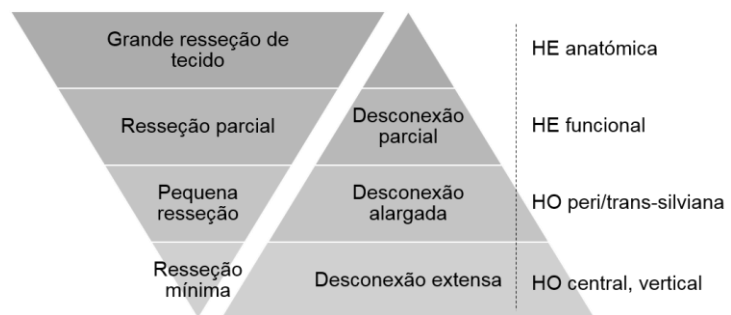
A utilização de **imunoterapia** suscitou discussão em dois aspetos:<sup>[4]</sup>

1. Até à data não se sabe até que ponto o desfecho da doença é modificado;
2. O seu efeito na prevenção da deterioração motora e mental e da atrofia cerebral, características marcantes desta doença, veio dificultar a decisão sobre tratar cirurgicamente doentes com convulsões persistentes e, muitas vezes, incapacitantes.

## TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

A cirurgia é um tratamento inevitável na maioria dos doentes,<sup>[4]</sup> principalmente nos de idade pediátrica, sendo a hemisferetomia a única modalidade comprovadamente eficaz. Os objetivos primordiais são obter controlo completo das crises e promover o neurodesenvolvimento do hemisfério contralateral.<sup>[17]</sup>

A abordagem cirúrgica pode ser anatómica – hemisferetomia tradicional (ressecção do hemisfério afetado) – ou funcional – hemisferotomia (técnicas cada vez mais desconetivas e menos ressetivas).<sup>[3][18]</sup> Na última existem duas técnicas:



**Figura 1:** da hemisferetomia à hemisferotomia. HE: hemisferetomia; HO: hemisferotomia. Adaptado de Bien CG, Schramm J, *Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma*. Elsevier: Epilepsy Research, 2009.

a hemisferotomia vertical-parasagital de Delalande e a Hemisferotomia peri/trans-silviana de Schramm, com uma abordagem lateral. (Figura 1) Esta abordagem funcional mais recente está associada a menos complicações intra-operatórias (menor perda sanguínea e redução da duração da cirurgia), menor incidência de hidrocefalia e menor mortalidade a longo prazo. A eficácia de ambas as abordagens cirúrgicas é semelhante.<sup>[18]</sup>

Por vezes poderiam ser preferíveis desconexões ou ressecções parciais (e.g., corticetomia, lobetomia), em doentes com défices funcionais mínimos ou ausentes, de forma a preservar as funções do indivíduo, no entanto não se conhecem casos de doença livre de crises convulsivas após uma desconexão ou ressecção focal/parcial.<sup>[3][21][19]</sup>

A cirurgia continua a ser a única terapêutica capaz de minorar as crises (eficácia reportada de 62.5-85% <sup>[20]</sup>) e travar a deterioração cognitiva em mais de 80% dos doentes,<sup>[4]</sup> o que tem repercussões positivas na qualidade de vida do doente e na sua performance nos testes de QI. Estes efeitos benéficos devem-se ao alívio da carga de FAEs e fármacos imunomoduladores ou imunossupressores (e respetivos efeitos adversos) e ao termino de atividade epileptiforme transmitida ao hemisfério saudável, que é deletéria para o mesmo, sobretudo no que concerne às funções cognitivo-intelectuais.<sup>[18][21]</sup> Quanto mais cedo for realizada a cirurgia, melhor será o desempenho cognitivo e intelectual da criança.<sup>[19]</sup> Sabe-se, com base em dados de estudos longitudinais, que nem todas as crianças irão desenvolver défices intelectuais – numa amostra de 16 crianças, apenas 7 apresentaram um declínio significativo no QI (>15 pontos). Porém, naquelas com essa evolução regista-se atividade epileptiforme intercrítica contralateral precocemente, podendo ser um dos fatores a ter em conta na decisão de optar ou não pelo tratamento cirúrgico.<sup>[3][21]</sup>

A elevada eficácia desta abordagem terapêutica deve, no entanto, ser contrabalançada com as suas inevitáveis sequelas, nomeadamente:<sup>[8]</sup>

- a. Hemianopsia homónima contralateral;
- b. Défices motores: hemiplegia espástica contralateral, com perda de movimentos finos;
- c. Défices da linguagem, se a ER afeta o hemisfério dominante.

Esta opção terapêutica deve ser oferecida a qualquer doente que se apresente com convulsões incapacitantes e refratárias à terapêutica farmacológica, particularmente se já desenvolveram défices motores francos, com perda dos movimentos finos.<sup>[2][4]</sup> Nesses deve ser feita uma avaliação pré-operatória, que engloba:<sup>[18]</sup>

1. RM cerebral e monitorização de vídeo-EEG (para registo da atividade crítica e intercrítica);
2. Avaliação das sequelas funcionais expectáveis após a cirurgia, tendo em conta:
  - a. As capacidades linguística, motora e visual (campo visual) atuais;

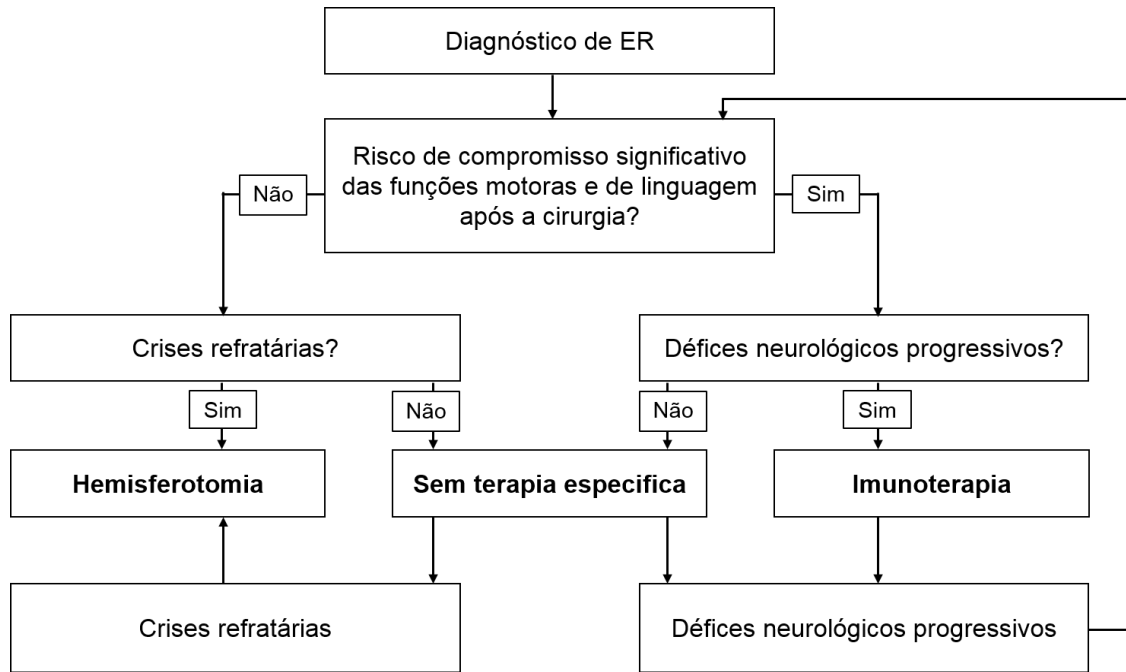
- b. A lateralização da linguagem, geralmente determinada através do teste de Wada<sup>1</sup>, cujo objetivo é excluir uma contribuição significativa do hemisfério afetado; a RM funcional é um teste adicional não-invasivo.

Existe uma grande controvérsia quanto ao tempo adequado da cirurgia: se deve ser proposta em fases precoces da doença ou apenas quando os défices neurológicos, que serão inevitavelmente provocados pela cirurgia, já se estabeleceram pelo curso natural da doença.<sup>[8]</sup> Discute-se se a cirurgia precoce permite ou não uma melhoria funcional mais significativa, no que diz respeito às funções cognitiva, motora e linguística. Relativamente à última sabe-se que a desconexão do hemisfério dominante antes dos 4-6 anos de idade se associa a maior probabilidade de recuperação (ainda que subótima) da linguagem, pela transferência secundária das funções relativas à linguagem para o hemisfério contralateral não-dominante, dado que existe maior plasticidade cerebral.<sup>[3][18]</sup> Porém, na maioria dos doentes, o diagnóstico de ER é feito depois dos 6 anos de idade, idade após a qual o risco de afasia pós-cirúrgica é maior.<sup>[18]</sup> Nestes, a decisão deve ter em conta não só a gravidade da epilepsia e dos défices motores, como também dos défices de linguagem, sendo recomendada em casos de afasia grave.<sup>[8]</sup>

Até à data não existe consenso quanto ao *timing* ideal da cirurgia, sendo necessária uma avaliação individualizada de cada doente. A decisão quanto à realização ou não da cirurgia e, se sim, em que fase da doença, deve ser guiado pela gravidade da epilepsia,<sup>[3]</sup> tendo em conta qual o hemisfério afectado, e pela gravidade dos défices neurológicos atuais e expectáveis no pós-operatório.<sup>[8][18]</sup> Bien et al sugeriram em 2005 uma abordagem terapêutica:<sup>[8]</sup>

---

<sup>1</sup> O teste de Wada é um procedimento realizado durante uma angiografia, que determina a lateralização das funções relativas à memória e à linguagem. Durante este teste, um dos hemisférios é anestesiado através da injeção de amobarbital sódico na artéria carótida interna. Durante 4 a 8 minutos a atividade do respetivo hemisfério está suspensa, sendo possível avaliar isoladamente as funções do hemisfério contralateral.



**Figura 2:** abordagem terapêutica de um doente com o diagnóstico de ER. Inicialmente avalia-se o risco de compromisso importante das funções motora e de linguagem após a cirurgia. Se não for expectável uma deterioração funcional significativa (porque os défices já se estabeleceram pela história natural da doença) e o doente apresentar crises refratárias, deve propor-se hemisferotomia. Se o doente não apresentar crises (fase residual), não há terapia específica; se houver recorrência das crises, deve propor-se hemisferotomia. Nos doentes com risco elevado de deterioração funcional pós-cirúrgica, deve avaliar-se se a doença ainda está em progressão (fase aguda) ou se já estabilizou (fase residual), tendo em conta a atividade convulsiva e a deterioração funcional dos últimos 6-12 meses. Se a doença ainda está em progressão, deve ser iniciada imunoterapia, com monitorização clínica e imagiológica a cada 6-12 meses. Se houver deterioração funcional, o doente deve ser reavaliado quanto à elegibilidade para hemisferotomia. Se o risco de deterioração funcional pós-cirúrgica significativa se mantiver, o doente deve mudar o fármaco mas manter a imunoterapia. Adaptado de Bien CG et al., *Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement*. Brain, 2005.

Bien e Schramm propuseram mais tarde uma classificação dos doentes em 4 situações clínicas standard, com a respetiva abordagem terapêutica:<sup>[18]</sup>

- A. Epilepsia ligeira ou ausente, com défices funcionais progressivos: geralmente é suficiente uma dose baixa de FAE; se as crises forem refratárias, considera-se a cirurgia.
- B. Epilepsia incapacitante sem se prever deterioração funcional pós-cirúrgica significativa: dado que os défices funcionais expectáveis já se instalaram, a cirurgia é o tratamento de eleição.
- C. Epilepsia ligeira ou ausente com défices neurológicos limitados: se o doente ainda está na fase aguda da doença, isto é, experienciou recentemente uma deterioração funcional, constitui o caso ideal para instituir imunoterapia a longo-prazo. Se o doente já está na fase residual, isto é, sem deterioração funcional nos últimos 6-12 meses, a imunoterapia não é recomendada.



**D. Epilepsia incapacitante, mas em que se prevê deterioração funcional pós-cirúrgica significativa:** esta é a situação mais problemática. Recomenda-se imunoterapia a longo-prazo tão cedo quanto possível, de forma a atrasar a deterioração funcional. Adicionalmente, pode ser instituída imunoterapia intensa a curto-prazo, na tentativa de diminuir a gravidade das crises. Se esta não surtir efeito, considera-se a cirurgia. Foram relatados vários casos em que a imunoterapia se mostrou eficaz na deterioração funcional mas não nas crises, frequentemente incapacitantes, o que cria um dilema importante: o efeito deste tratamento – preservação das funções – constitui uma contraindicação ao único tratamento capaz de cessar a atividade epilética, isto é, à hemisferotomia.

Em qualquer situação, a decisão requer experiência, avaliação individualizada da gravidade das crises *versus* défices expectáveis pós-cirúrgicos, bem como acompanhamento psicológico do doente e da família. Se, por um lado, o risco de afasia pós-cirúrgica, numa criança que ainda preserva as funções da linguagem (RE do hemisfério dominante), geralmente contraindica a cirurgia, por outro, a perspetiva de uma hemiparesia, com preservação da marcha após reabilitação, pode ser aceitável em prol de uma vivência livre de crises.<sup>[18]</sup> Se a ponderação dos riscos *versus* benefícios contraindicar o tratamento cirúrgico, ainda que temporariamente, deve ser realizada imunoterapia na tentativa de atrasar a progressão da doença.<sup>[4]</sup> Atualmente oferece-se imunoterapia aos doentes antes destes serem elegíveis para a cirurgia.<sup>[2]</sup>

Terapêutica antiepilética	Objetivo terapêutico
FAEs	Supressão das crises mais incapacitantes (nomeadamente as parciais complexas e as secundariamente generalizadas)
Cirurgia	Supressão total das crises
Imunoterapia (curto prazo, alta intensidade) [Corticóides, IGIV, plasmaferese]	Melhoria do controlo das crises
Terapêutica do declínio funcional	
Imunoterapia (longo prazo) [Corticóides, IGIV, tacrolimus, plasmaferese]	Prevenção da hemiatrofia cerebral e da deterioração funcional associada

**Tabela 1:** resumo das opções terapêuticas. Adaptado de Bien CG, Schramm J, *Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma.*

## CASO CLÍNICO

---

R.L.V., sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, teve a primeira **crise epilética**, simples, aos 6 anos, sob a forma de mioclonias da hemiface esquerda e anartria, com a duração aproximada de 5 minutos. As crises tornaram-se diárias e, 8 dias depois, atingiam os membros superior e inferior esquerdos, sob a forma de mioclonias, com paresia pós-crítica, numa frequência de 3-4 por dia, acompanhadas de disartria e sem perda de consciência. Neste contexto, realizou o primeiro **EEG**, que revelou «atividade elétrica frontal, bilateral, mais proeminente à direita». Iniciou **terapêutica antiepilética** com Carbamazepina, tendo-se verificado um agravamento das crises que passaram a ocorrer numa frequência de 7 por dia. Desta forma, optou-se pelo Valproato de Sódio e, mais tarde, pelo Levetiracetam e Clobazam, com razoável controlo das crises (1-2 por dia).

A primeira **RM-CE** revelou acentuação dos sulcos frontal, parietal e temporal superiores e região sylvica, bem como pequenas lesões focais da substância branca, hiperintensas em T2, achados compatíveis com Encefalite de Rasmussen. (Anexo 1, figura 3 [A] e figura 4 [A])

Dois meses depois, surgiu um **défic motor** persistente, designadamente paresia do pé esquerdo (pé pendente), que evoluiu para uma hemiparesia ipsilateral de instalação aguda/subaguda (em 24h a 48h), de predomínio crural. A segunda **RM-CE**, 3 meses após a primeira, revelou atrofia frontal e parietal direita progressivas, com marcado aumento dimensional da vala sylvica e sulcos corticais regionais. Foi possível, então, fazer o diagnóstico definitivo de Encefalite de Rasmussen, uma vez que o doente passou a cumprir dois dos três critérios da parte B dos critérios de diagnóstico: critério clínico, hemiparesia progressiva, e neuro-imagiológico, atrofia unihemisférica progressiva.<sup>[8]</sup>

Adicionalmente à terapêutica antiepilética em curso, iniciou **terapêutica imunomoduladora**, combinando imunoglobulina iv (400mg/kg/dose, 1 vez por mês) com *bólus* de metilprednisolona (30mg/kg/dose).

Frequentava, nesta altura, o 2º ano do ensino primário, tendo sido necessário recorrer ao apoio especial dado as crescentes **dificuldades cognitivas** ao longo do ano letivo, particularmente nas capacidades de atenção e memória. Apesar do **défic motor**, manteve-se autónomo na marcha, jogava futebol, praticava natação e ginástica na escola.

Destacavam-se as progressivas dificuldades na motricidade da mão. Neste período, apresentava **crises** numa frequência aproximada de 4 por semana, de tipologia variável:

- (1) Motoras: 1 por semana, sob a forma de mioclonias da face e membro superior esquerdo, com as de maior duração acompanhadas de afasia.
- (2) Sensitivas: 2-3 por semana, manifestando-se com parestesias da mão esquerda.
- (3) Visuais: «crises em arco-íris» dos quadrantes superior e inferior esquerdos do campo visual.
- (4) Sensoriais: «sabor a cogumelos podres».

A terceira **RM-CE**, 5 meses após a anterior, confirmou a atrofia progressiva das circunvoluções frontais e parietais na alta convexidade direita (designadamente, circunvoluções frontal e parietal superiores), condicionando alargamento da vala sylviana e sulcos corticais regionais, com discreto hipersinal associado. (Anexo 1, Figura 3 [B]) Observou-se alargamento global dos espaços de LCR hemisféricos ipsilaterais – sulcos e ventrículo lateral –, achado frequente em doentes sob FAEs, traduzindo um padrão de perda de volume/atrofia, bem como atrofia da ínsula e dos opérculos insulares ipsilaterais, condicionando alargamento do rego sylviano. (Anexo 1, Figura 4 [B])

O segundo **EEG** revelou ligeira assimetria da atividade de base, mais lenta no hemisfério direito, atividade interictal epileptiforme focal do hemisfério direito (frontal, centro-parietal, temporal e occipital) e uma crise electroclínica com início na região frontal do hemisfério direito.

Realizou uma **avaliação neuropsicológica**, na qual se destacavam dificuldades no processo de aprendizagem, mais notórias no domínio da leitura e escrita, bem como na resolução de problemas, mantendo íntegra a capacidade de cálculo mental. De acordo com a mãe, estas dificuldades intensificaram-se 9 meses após o início da doença. Resumidamente, esta avaliação revelou dificuldades específicas nas áreas relativas à velocidade de processamento, memória visual, processamento fonológico, funções motoras, manutenção da atenção e funções executivas.

A quarta **RM-CE**, 1 ano após a anterior, denotava aumento dos espaços de LCR hemisféricos direitos, particularmente dos sulcos corticais da alta convexidade frontal e parietal e da vala sylviana, com ectasia passiva do ventrículo lateral ipsilateral, aspetos que traduzem agravamento da hemiatrofia cortico-subcortical previamente identificada.

(Anexo 1, Figura 5) Salientava-se a redução dimensional do pedúnculo cerebral direito.

(Anexo 1, Figura 6)

Após discussão terapêutica individualizada, propôs-se a terapêutica cirúrgica, pelo que realizou a uma **RM-CE funcional** que demonstrou lateralização da linguagem à esquerda, e um **vídeo-EEG** de longa duração que revelou assimetria da eletrogénese de base, com maior disfunção do hemisfério direito, salientando-se: (1) atividade lenta de predomínio temporal e frontal à direita, (2) atividade epilética occipital, parietal, temporal e central à direita e (3) múltiplas crises eletroclínicas com início no hemisfério direito.

Tendo em conta as crises persistentemente refratárias aos FAEs, o agravamento progressivo da hemiatrofia e o declínio cognitivo, optou-se por submeter o doente à **terapêutica cirúrgica**, realizando-se uma hemisferotomia peri/trans-silviana de Schramm, com uma abordagem lateral direita. Realizou a RM-CE de controlo pós-operatório no dia seguinte, que excluiu quaisquer complicações. (Anexo 1, figura 7)

O **exame neuropatológico** dos fragmentos correspondentes ao opérculo temporal, amígdala, córtex insular e hipocampo, revelou um infiltrado inflamatório perivascular de linfócitos T, proliferação microglial e astrocitária reativa exuberante, e nódulos microgliais. No hipocampo, em acréscimo, constatou-se perda neuronal dos setores CA1 e CA2 da camada piramidal. Em conclusão, os achados foram compatíveis com Encefalite de Rasmussen associada a esclerose mesial, esta provavelmente secundária a crises epileptiformes refratárias. (Anexo 2, figuras 9 a 17)

Após a cirurgia, o doente permaneceu livre de crises, apresentando, contudo, as sequelas expectáveis: hemiparesia esquerda, parésia facial esquerda e hemianopsia homónima esquerda. Na consulta de seguimento 1 ano após a cirurgia, existiam já diversas melhorias, tanto a nível da motricidade (nomeadamente na flexão proximal dos membros) como das capacidades cognitivas (objetivado pela melhoria no desempenho escolar).

A **RM-CE** de controlo, 10 meses após a cirurgia, revelou marcada atrofia unihemisférica à direita e, conseqüentemente, aumento dos espaços de LCR pericerebrais. (Anexo 1, figura 8)

### Anamnese

Atualmente, aos 10 anos e 9 meses de idade, cerca de 2,5 anos após a cirurgia, o doente apresenta-se sem qualquer tipo de crises epiléticas, mas ainda sob terapêutica antiepilética. Frequenta o 4º ano de escolaridade, ao abrigo do regime educativo especial, com avaliações maioritariamente acima de 80%. Segundo a mãe, apreende a

mesma matéria que os pares, salientando-se as diferenças na forma de apreensão: mantém dificuldades no domínio da linguagem escrita (fraca compreensão e retenção dos dados que lê), ultrapassadas pelas estratégias verbais, uma vez que a retenção de dados transmitidos por via oral é ótima (por exemplo, os testes são-lhe lidos). A nível do comportamento, destaca-se alguma labilidade emocional com reações por vezes impulsivas e desadequadas.

### Exame objetivo

#### *Sistema motor, pares cranianos e reflexos*

Observam-se progressos motores bastante significativos, com recuperação completa da paresia facial esquerda – mímica facial mantida, sem desvios, simétrica – e melhoria da força a nível dos diversos grupos musculares (Tabela 1), mantendo a mão esquerda numa postura de flexão dos dedos e do punho, desprovida de movimentos úteis. Mantém hemianopsia homónima esquerda.

<b>Membro superior esquerdo</b>	<b>Grau</b>	<b>Membro inferior esquerdo</b>	<b>Grau</b>
Adução do braço	4 ++	Flexão da coxa	4
Abdução do braço	4 -	Extensão da coxa	4 +
Flexão do antebraço	4 -	Abdução da coxa	4 -
Extensão do antebraço	4	Flexão da perna	4 -
Supinação	0	Extensão da perna	5
Pronação	2	Dorsiflexão do pé	1
Dorsiflexão da mão	1	Extensão dos dedos	3
Flexão dos dedos	2	Flexão dos dedos	4
Oposição do 1º dedo	2		

**Tabela 2:** avaliação da força muscular segmentar.

A marcha é tipicamente hemiparética com queda e oscilação anómala do membro superior, sem dorsiflexão do pé (mas sem pé pendente).

Reflexos osteotendinosos patologicamente vivos á esquerda, com sinal de Babinski ipsilateral.

*Sensibilidade*

No que concerne à sensibilidade tátil e algica, observa-se recuperação parcial e grosseira da mesma, apresentando hipostesia no membro superior esquerdo mas não no membro inferior ipsilateral, referindo inclusivamente áreas de hiperestesia neste último, sem sensação de disestesia. A sensibilidade proprioceptiva distal (dedos do pé) mantém-se ausente à esquerda. A sensibilidade térmica mantém-se ausente no membro superior esquerdo mas presente no membro inferior ipsilateral, apesar de requerer estímulos de maior intensidade. A sensibilidade discriminativa pesquisada através dos testes discriminatórios entre dois pontos mantém-se ausente no membro superior esquerdo e bastante diminuída no membro inferior ipsilateral, requerendo uma distância mínima de 10 cm.

Mantém agrefestesia no membro superior esquerdo, reconhecendo com dificuldade os números delineados no membro inferior ipsilateral.

## CONCLUSÃO

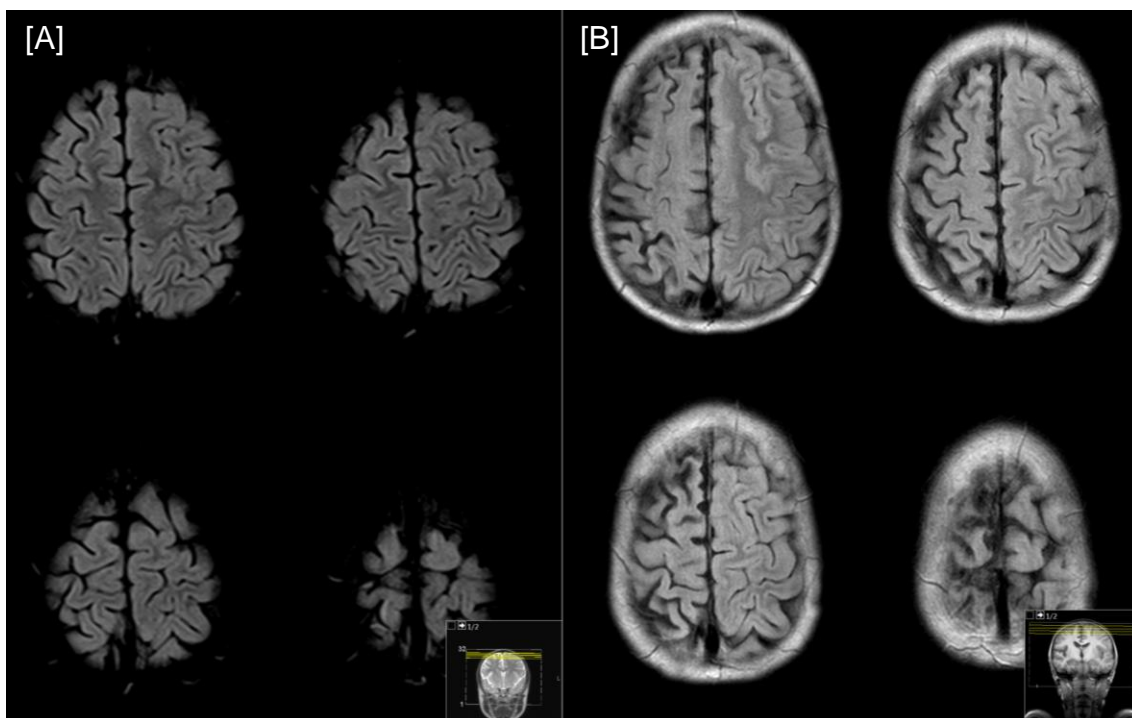
---

A ER é uma doença inexoravelmente progressiva, cuja etiologia se desconhece, o que dificulta a existência de tratamentos médicos eficazes. Tem características clínicas, eletrofisiológicas, radiológicas e histopatológicas que, apesar de não serem específicas, são características da doença, permitindo um diagnóstico precoce. Atualmente, o único tratamento comprovadamente eficaz no controlo das crises é a desconexão cirúrgica do hemisfério afetado. No entanto, este apresenta sequelas inevitáveis, nomeadamente perda das funções dependentes desse hemisfério, com consequente hemianopsia homónima contralateral, hemiplegia contralateral (com preservação da marcha) e défices da linguagem (se afetar o hemisfério dominante). Estas sequelas devem ser contrabalançadas com benefícios expectáveis, particularmente a supressão da atividade epilética, que permite reduzir a carga de FAEs, suspender a imunoterapia e promover o desenvolvimento cognitivo-intelectual da criança. A decisão terapêutica deve ser fruto de uma ponderação feita de forma individualizada por uma equipa multidisciplinar em conjunto com a família, tendo em conta a gravidade e refratoriedade das crises e os défices neurológicos já estabelecidos. Se desta ponderação resultar adiamento do tratamento cirúrgico, deve ser instituída imunoterapia na tentativa de atrasar a progressão da doença, protocolo aplicado atualmente em todos os doentes. Caso esta seja ineficaz no controlo das crises ou haja progressão dos défices neurológicos, deve optar-se pela hemisferotomia, tendo em consideração que, aparentemente, quanto mais cedo for realizada a cirurgia, melhor será o desempenho cognitivo e intelectual da criança.

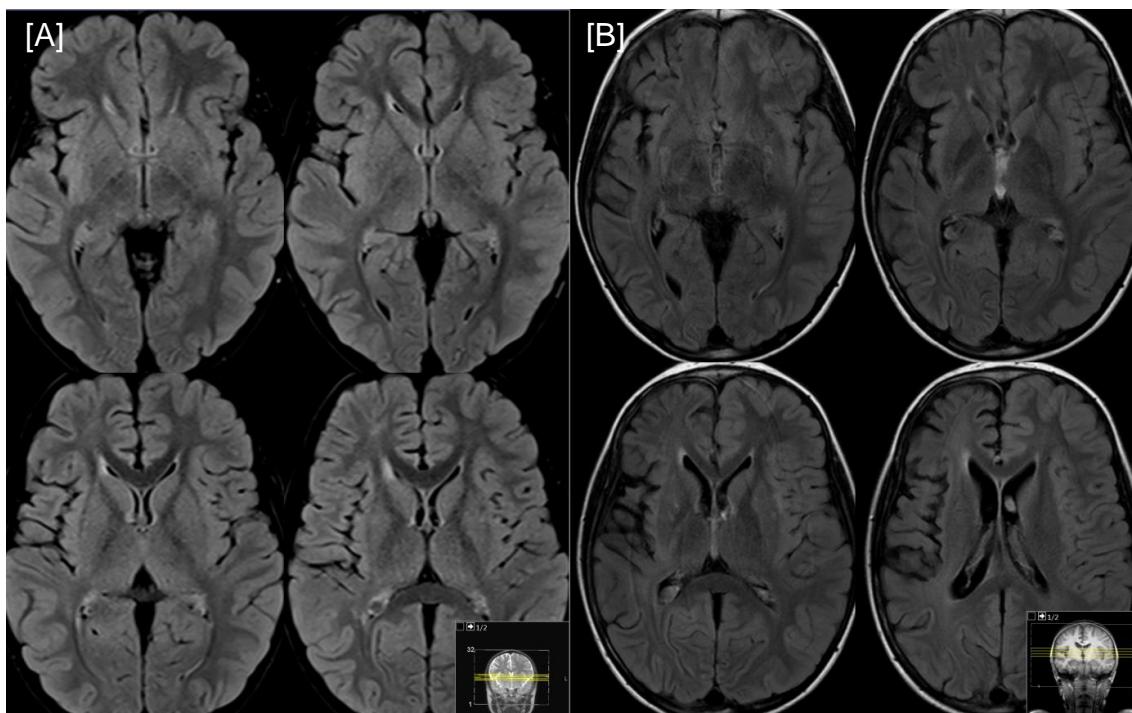


## ANEXOS

### Anexo 1: RM-CE do caso clínico

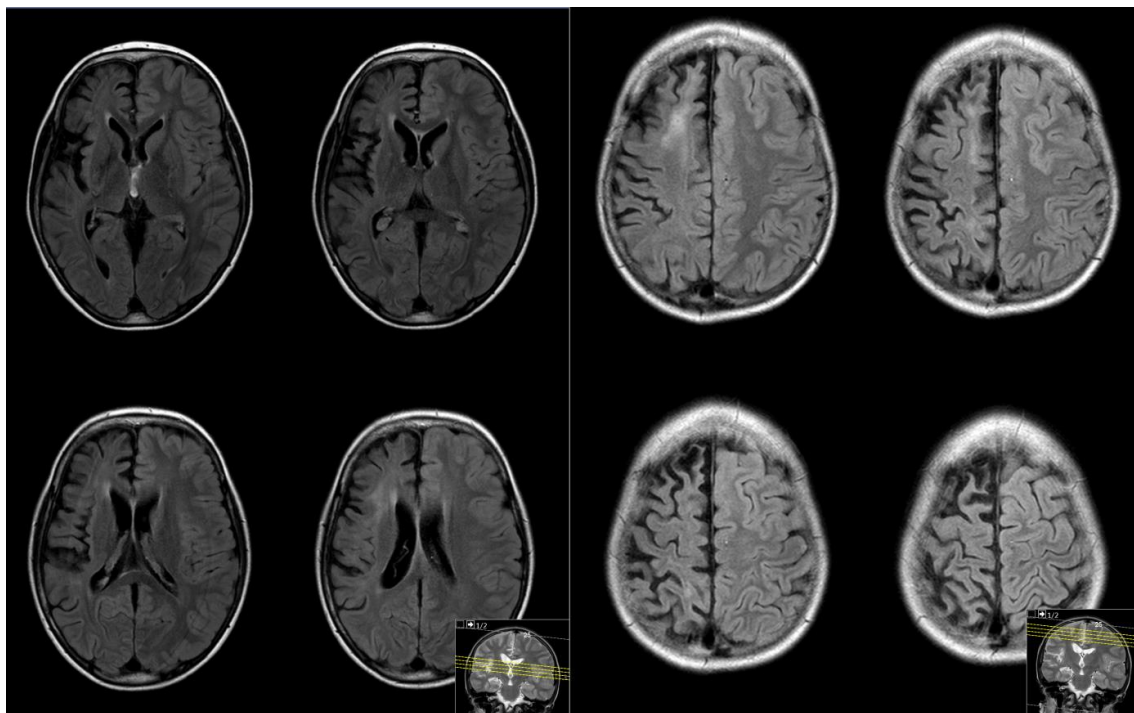


**Figura 3:** [A] 29/10/2011 [B] 25/06/2012 | RM-CE, ponderação T2, sequência FLAIR, cortes transversais; [A] com supressão de gordura. Evolução neuro-imagiológica evidenciando, em [B], atrofia progressiva das circunvoluções frontais e parietais na alta convexidade direita (designadamente, frontal superior e parietal superior), condicionando alargamento da vala sylvica e sulcos corticais regionais, com discreto hipersinal associado.

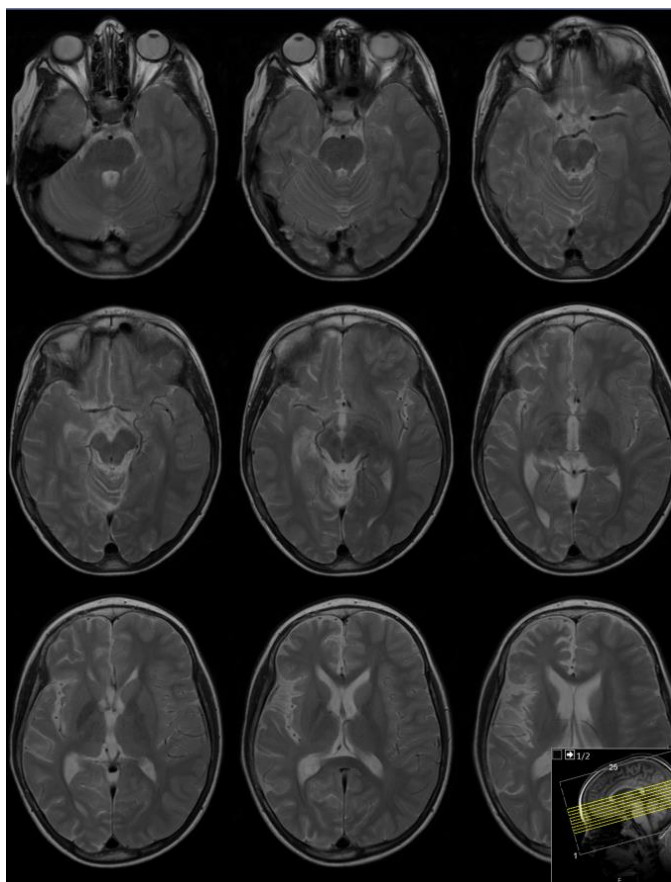


**Figura 4:** [A] 29/10/2011 [B] 25/06/2012 | RM-CE, ponderação T2, sequência FLAIR, cortes transversais; [A] com supressão de gordura. Observa-se, em [B], alargamento global dos espaços de liquor hemisféricos direitos – sulcos e ventrículo lateral –, achado frequente em doentes sob FAEs, traduzindo um padrão de perda de volume/atrofia. Atrofia da ínsula e dos opérculos insulares ipsilaterais, condicionando alargamento do rego sylvico.

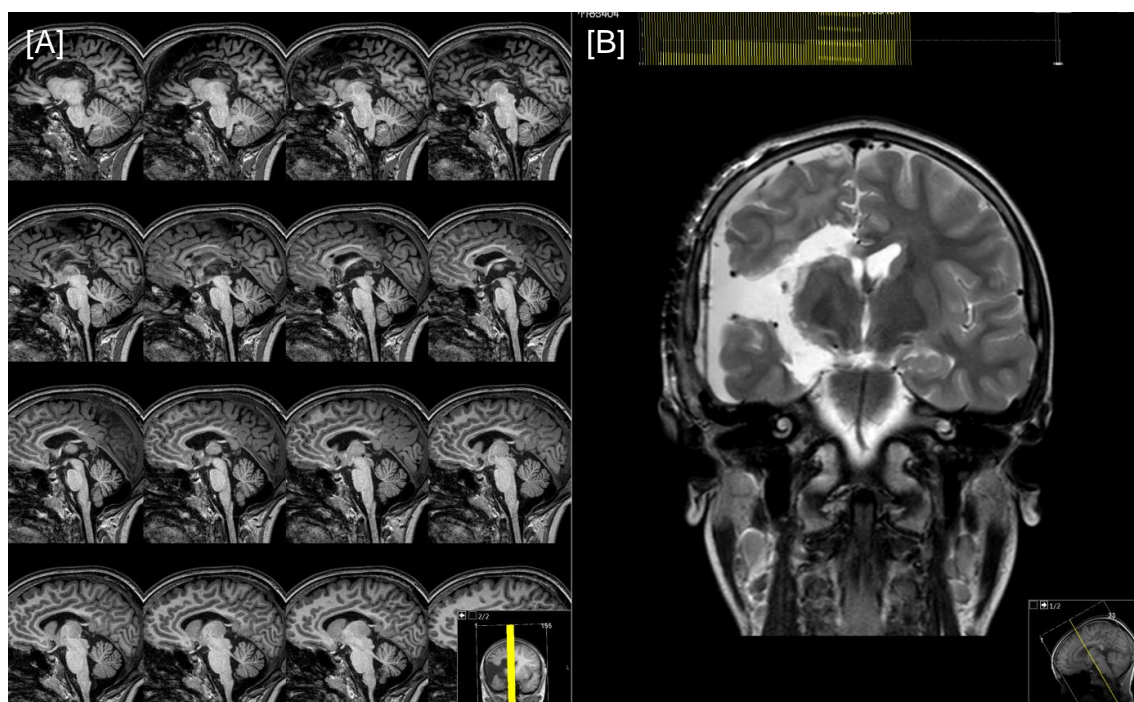




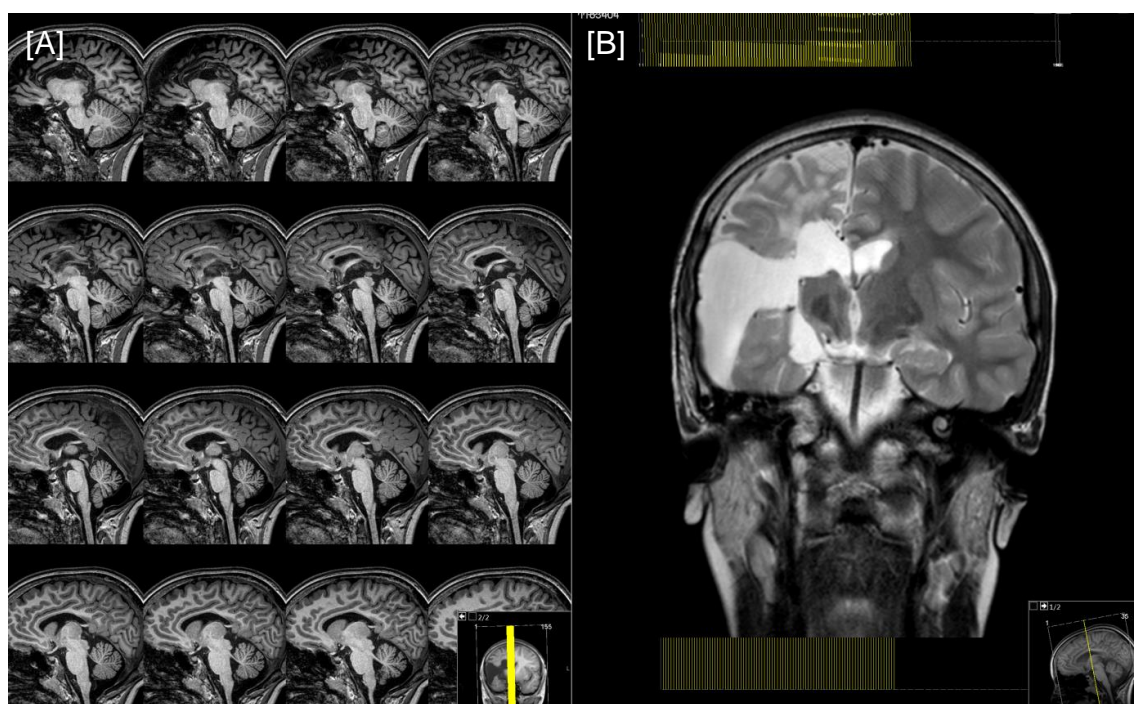
**Figura 5:** 15/05/2013 | RM-CE, ponderação T2, sequência FLAIR, cortes transversais. Comparativamente ao anterior estudo de RM crânio-encefálica (Figuras x e y [B]), observa-se aumento dos espaços de líquido hemisféricos direitos, particularmente dos sulcos corticais da alta convexidade frontal e parietal e da vala sylvica, com ectasia passiva do ventrículo lateral ipsilateral, aspetos que traduzem agravamento da hemiatrofia cortico-subcortical previamente identificada.



**Figura 6:** 15/05/2013 | RM-CE, ponderação T2, sequência TSE, cortes transversais. Salienta-se a redução dimensional do pedúnculo cerebral direito.



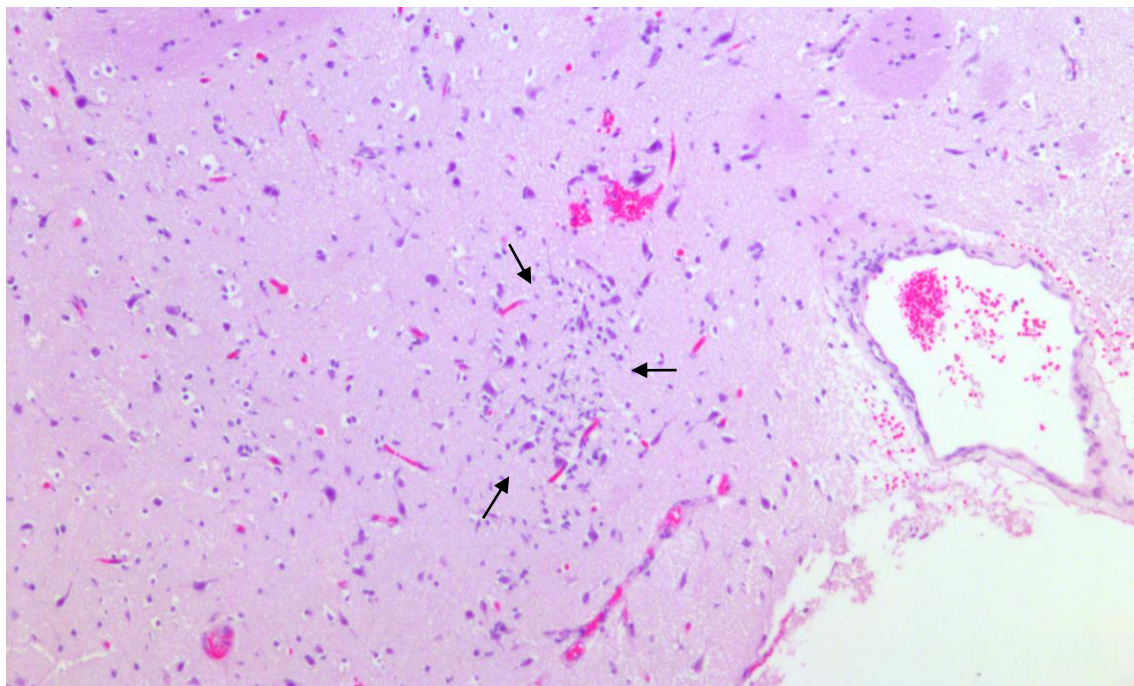
**Figura 7:** 03/10/2013 | RM-CE, ponderação T2, cortes sagitais [A] e coronal [B]. Controle pós-operatório de hemisferotomia direita, realizada a 02/10/2013.



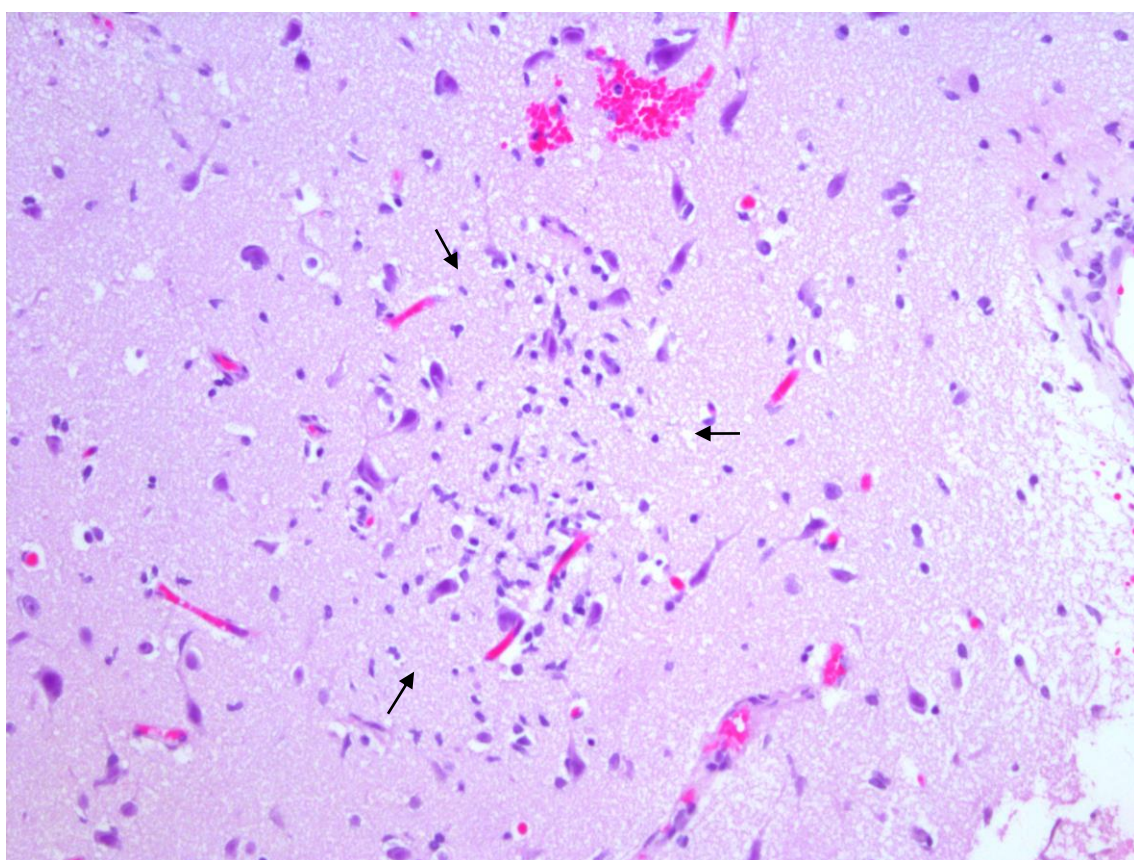
**Figura 8:** 09/12/2015 | RM crânio-encefálica, ponderação T2, cortes sagitais [A] e coronal [B]. Follow-up de ER, status pós-hemisferotomia direita, realizada a 02/10/2013. Observa-se marcada atrofia unihemisférica à direita e consequente aumento dos espaços de líquido pericerebrais.



## **Anexo 2: Exame neuropatológico do caso clínico**

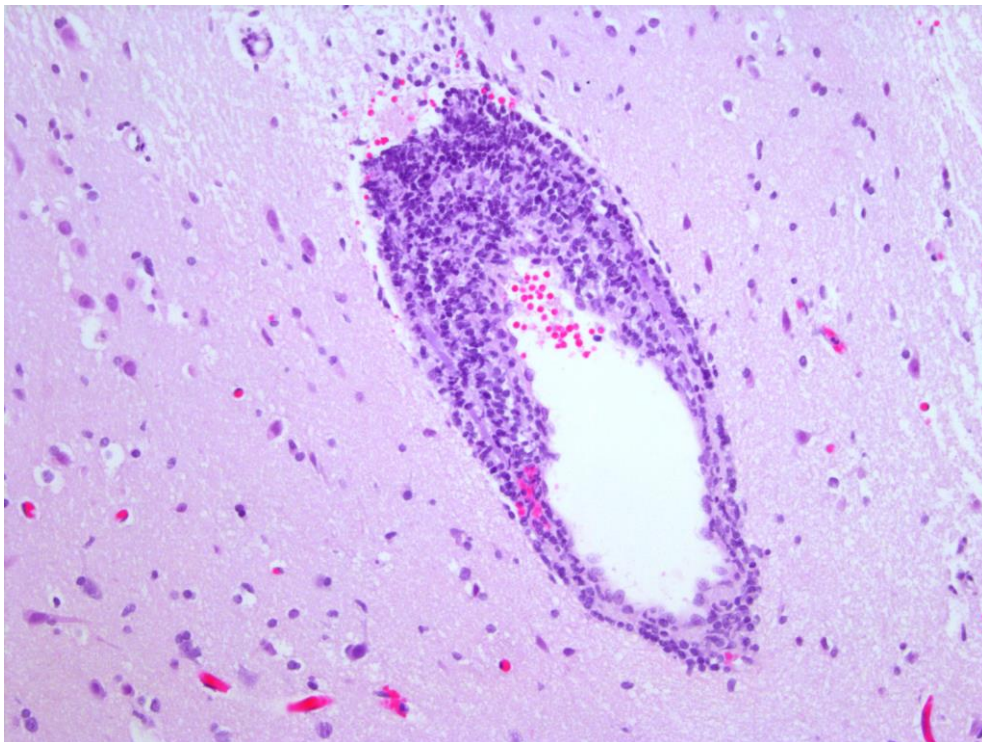


**Figura 9:** HEx10 | Nódulo microglial no córtex cerebral (setas).

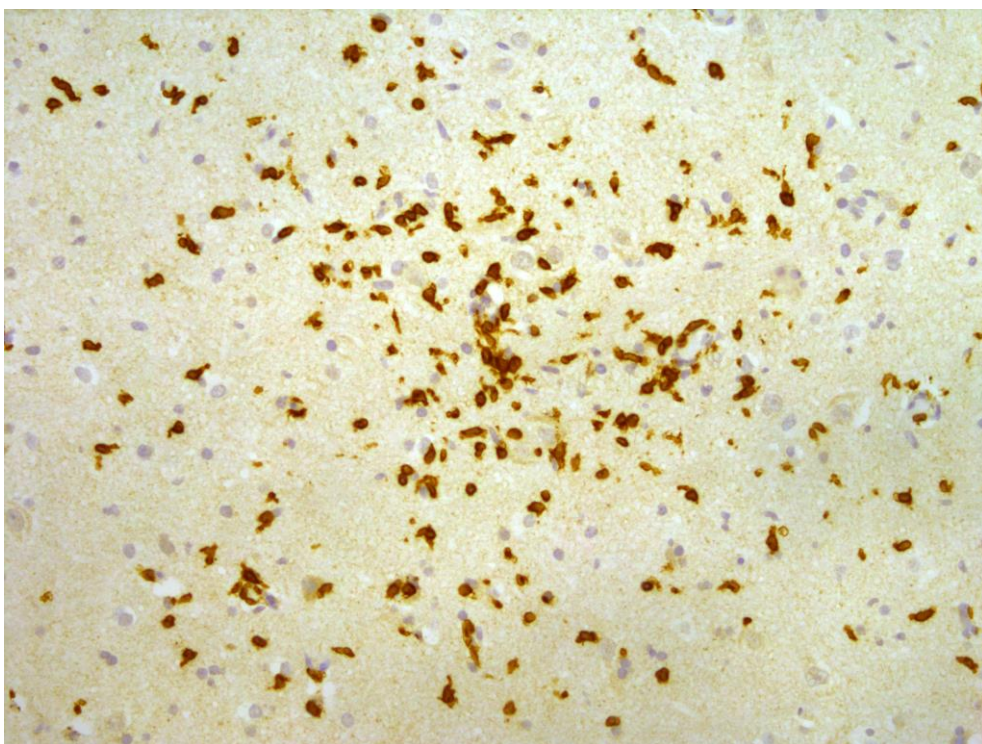


**Figura 10:** Hex20 | o mesmo nódulo microglial, com maior ampliação.



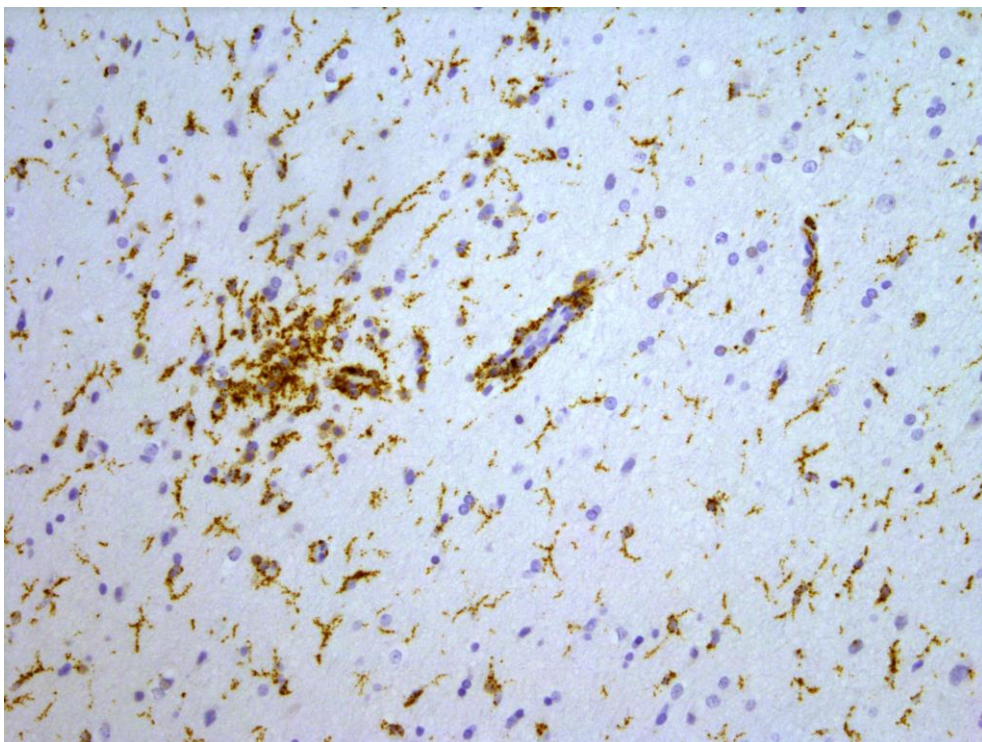


**Figura 11:** Hex20 | Infiltrado inflamatório mononuclear perivascular.

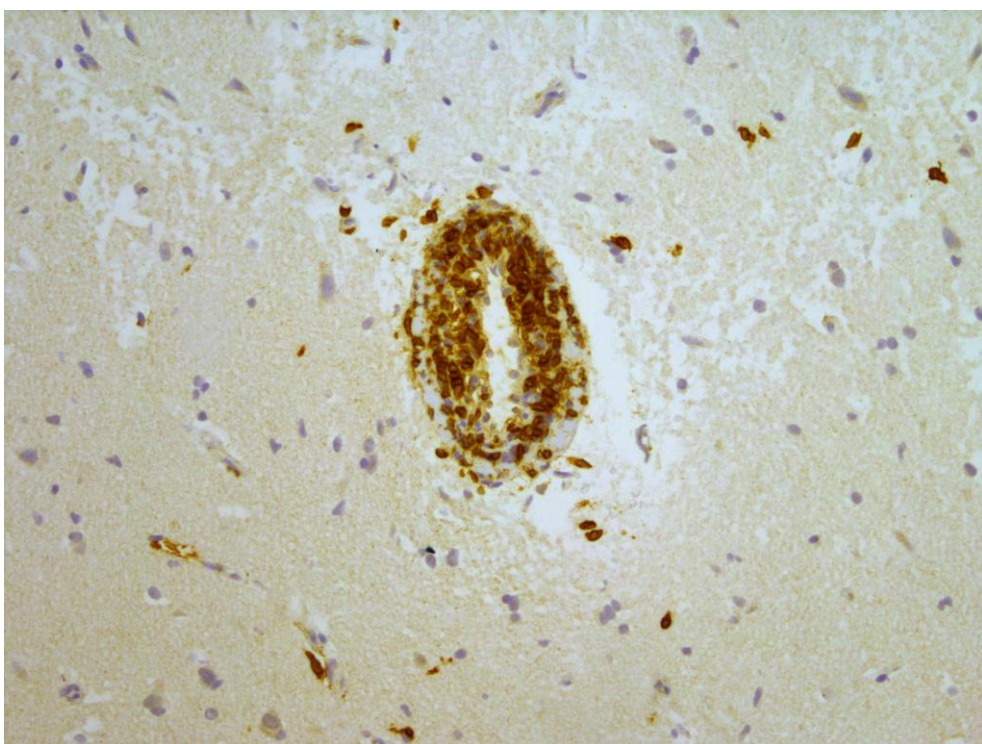


**Figura 12:** CD3x20 | Nódulo microglial com linfócitos T.



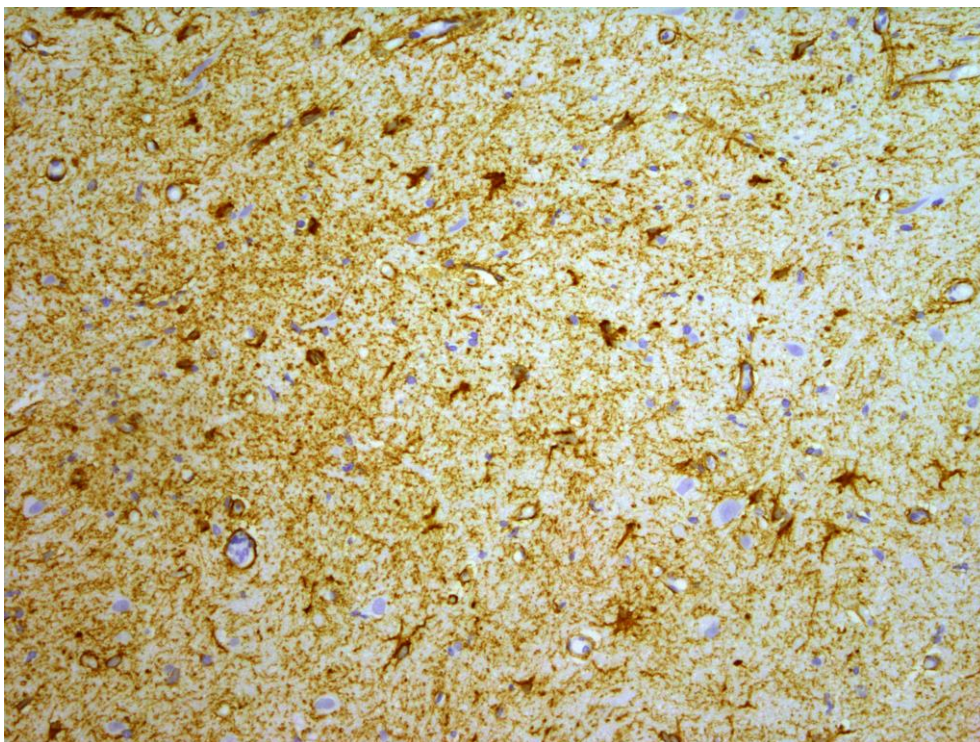


**Figura 13:** CD68x20 | Nódulo microglial com microglia. A proliferação da microglia estende-se a todo o parênquima.

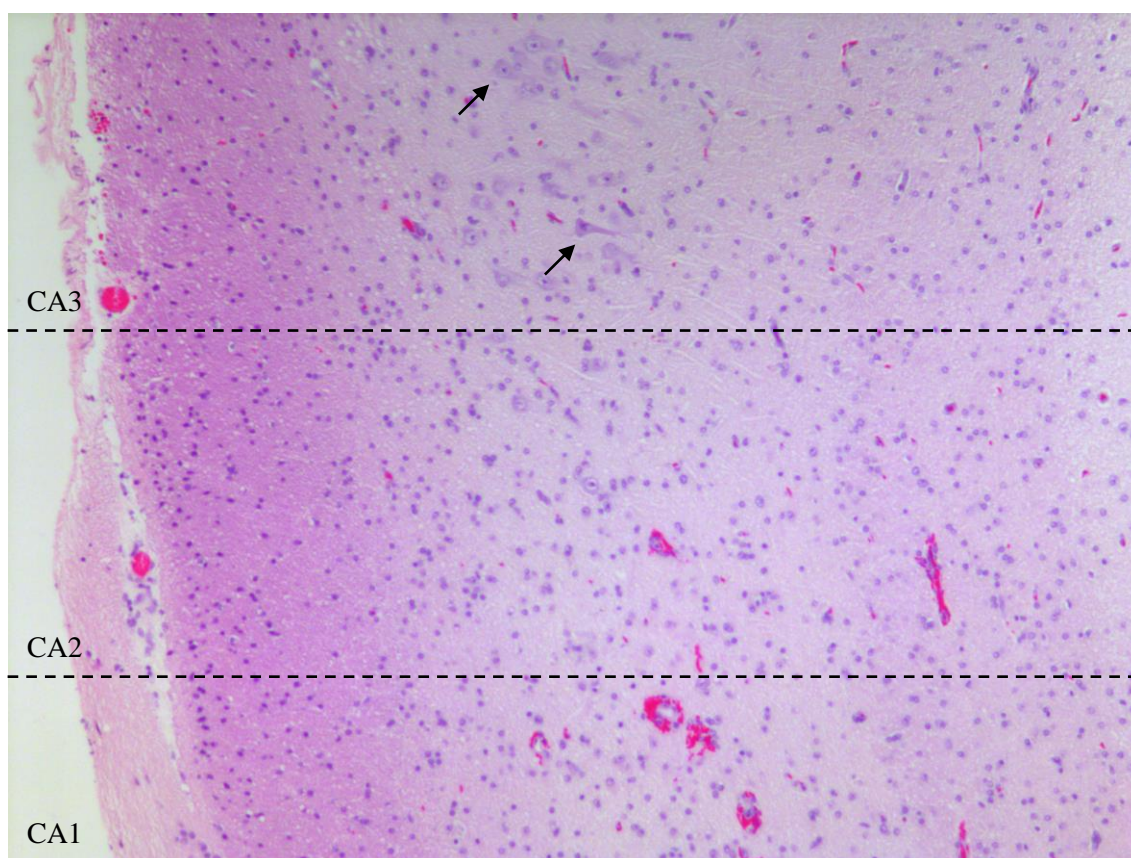


**Figura 14:** CD3x20 | Infiltrado inflamatório perivascular com linfócitos T.



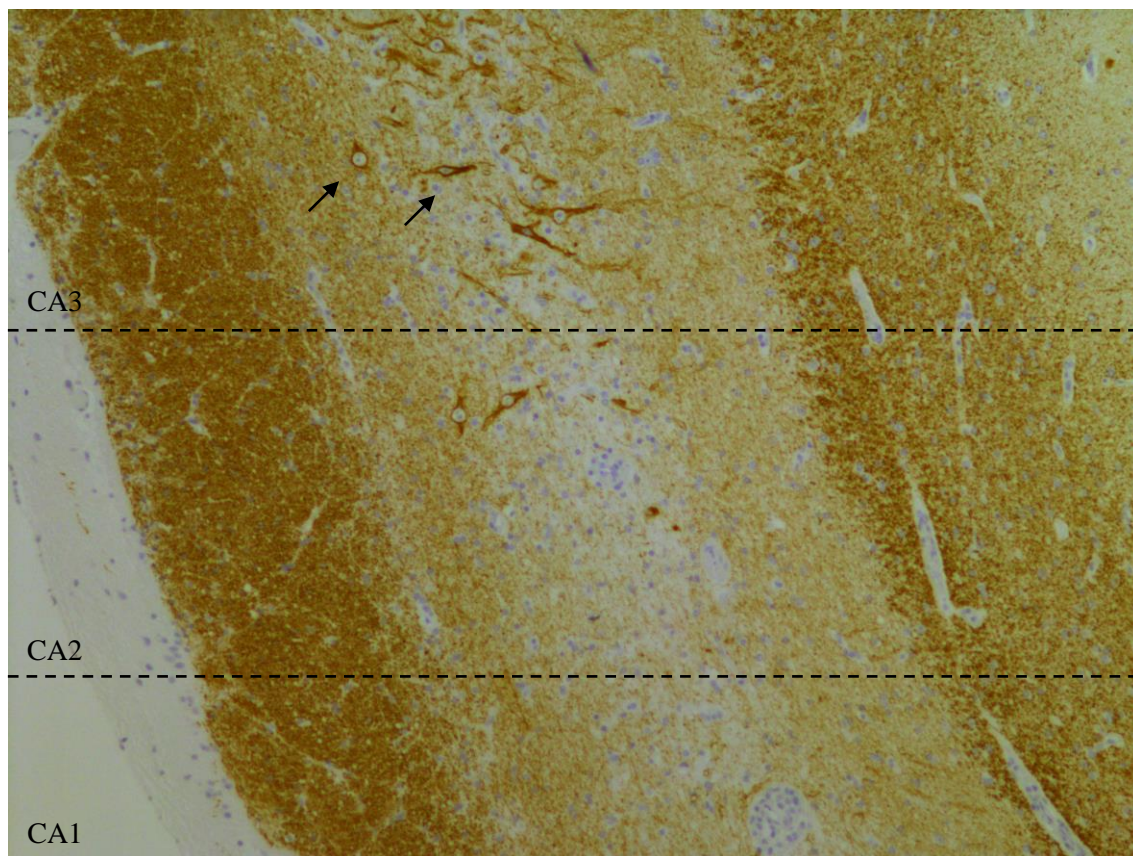


**Figura 15:** GFAPx20 | Proliferação astrocitária reativa no parênquima cerebral.



**Figura 16:** HEEx20 | Hipocampo propriamente dito, transição CA3 – com neurónios (setas) – para CA2 e CA1 – com perda neuronal.





**Figura 17:** NfX10 | Hipocampo propriamente dito, transição CA3 – com neurónios (setas) – para CA2 e CA1 – com perda neuronal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- [1] Fernandez Suarez N, B Felgueroso Juliana, and S Castro Aguiar, *[From the beginning of a continuous partial epilepsy to the diagnosis and treatment of Rasmussen's syndrome]*. An Pediatr (Barc), 2012. 77(5): p. 334-8.
- [2] Bien CG et al., *The natural history of Rasmussen's encephalitis*. Brain, 2002. 125(Pt 8): p. 1751-9.
- [3] Varadkar S et al., *Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances*. Lancet Neurol, 2014. 13(2): p. 195-205.
- [4] Granata T and F. Andermann, *Rasmussen encephalitis*. Handb Clin Neurol, 2013. 111: p. 511-9.
- [5] Rasmussen T, J Olszewski, and D Lloydsmith, *Focal seizures due to chronic localized encephalitis*. Neurology, 1958. 8(6): p. 435-45.
- [6] Power C et al., *Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis*. Lancet, 1990. 336(8726): p. 1282-4.
- [7] Walter GF and RR Renella, *Epstein-Barr virus in brain and Rasmussen's encephalitis*. Lancet, 1989. 1(8632): p. 279-80.
- [8] Bien CG et al., *Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement*. Brain, 2005. 128(Pt 3): p. 454-71.
- [9] Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC et al, *Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis*. Science, 1994. 265: 648-651.
- [10] Andrews PI, Ditcher MA, Berkovic SF et al, *Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis*. Neurology, 1996, 46: 242-246.
- [11] Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL et al, *Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis*. Ann Neurol, 2002a. 51: 311-318.
- [12] Atkins MR, Terrel W, Hulette CM. *Rasmussen's syndrome: a study of potencial viral etiology*. Clin Neuropathol 1995, 14: 7-12.
- [13] Pardo C et al, *The Pathology of Rasmussen Syndrome: Stages of Cortical Involvement and Neuropathological Studies in 45 Hemispherectomies*. Epilepsia, 2004. 45: 526-526.
- [14] Amrom D et al., *Rasmussen encephalitis and comorbid autoimmune diseases: A window into disease mechanism?* Neurology, 2015. 84(16): p. 1721.
- [15] Korn-Lubetzki I., *Rasmussen encephalitis and comorbid autoimmune diseases: A window into disease mechanism?* Neurology, 2015. 84(16): p. 1721.



- [16] Bien CG et al, *Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology*. Neurology, 2002c. 58:250-7.
- [17] Wang D et al, *Clinico-pathological investigations of Rasmussen encephalitis suggest multifocal disease progression and associated focal cortical dysplasia*. Epileptic Disord, 2013. 15 (1): 32-43.
- [18] Bien CG, Schramm J, *Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: Promising prospects and a dilemma*. Elsevier: Epilepsy Research, 2009. 86, 101-112.
- [19] Granata T et al, *Hemispherotomy in Rasmussen encephalitis: Long-term outcome in an Italian series of 16 patients*. Epilepsy Research, 2014. 108, 1106-1119.
- [20] Takahashi Y et al, *Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood*. Brain & Development, 2013. 35, 778-785.
- [21] Hartman AL, MD, Cross JH, MD, PhD, *Timing of Surgery in Rasmussen Syndrome: Is Patience a Virtue?* Epilepsy Currents, 2014. Vol. 14, No. 1 supplement, pp. 8–11.